FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1976 - N° 5

TITRE DE LA THESE

LE SYNDROME II DE DELETION G A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE CHROMOSOME 22 EN ANNEAU

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 13 Janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marguerite MALLARD-BÉNÉ

née le 2 Avril 1937

à BEAUNE (Côte d'or)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N°

TITRE DE LA THESE

LE SYNDROME II DE DELETION G A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE CHROMOSOME 22 EN ANNEAU

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 13 Janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marguerite MALLARD-BÉNÉ

née le 2 Avril 1937

à BEAUNE (Côte d'or)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anotomie et organogénèse : P. BARRY

Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie, : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C.FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie Médicale : J.B. BOUHEY

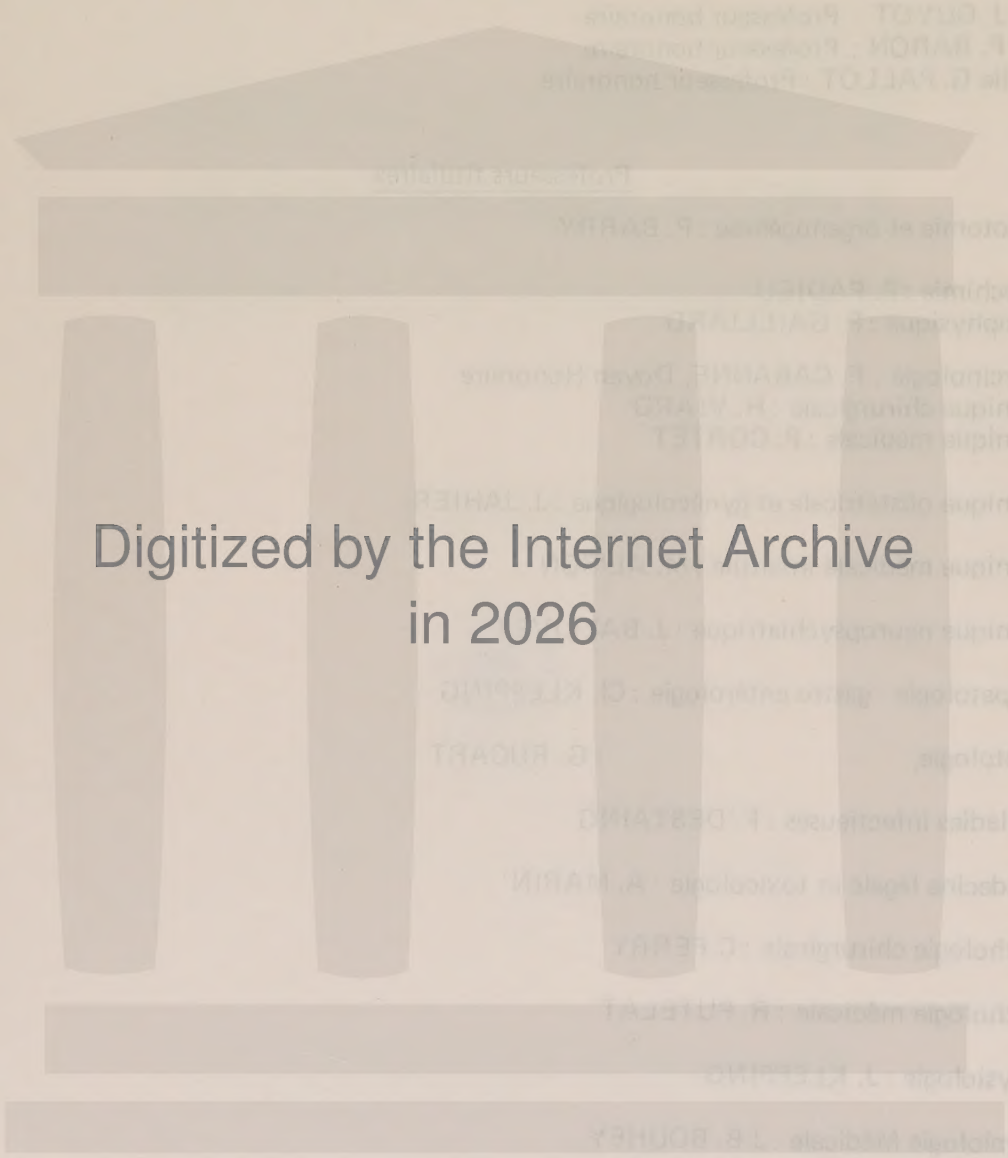
Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0008

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale :

S. BRIET
G. PIGANIOL

Cynécologie Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic :
M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

Membres : MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RUCART
MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. MABILLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUERRIN
MADAME LE DOCTEUR C. TURC

A MES PARENTS
A MON MARI
A MES ENFANTS
A MA BELLE-MERE
A MON FRERE
A MES BELLES-SOEURS
A MON BEAU-FRERE
A TOUTE MA FAMILLE

en témoignage de mon affection

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE JURY DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

qui nous a confié le sujet de cette thèse. Nous le remercions très respectueusement pour l'appui compréhensif et patient qu'il nous a apporté au cours de ce travail de longue haleine.
Nous avons toujours pu apprécier la bienveillance de son accueil.
Nous lui sommes reconnaissants de son enseignement.
Notre séjour dans son service nous a été profitable.
Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RUCART

Nous sommes sensibles à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. MABILLE

Nous avons été touchés par l'intérêt qu'il a voulu porter à ce travail. Nous le remercions pour sa collaboration à la réalisation de cet ouvrage. Il a accepté d'être notre juge, qu'il soit assuré de notre entière reconnaissance et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUERRIN

Nous le remercions de l'attention qu'il nous témoigne en acceptant de juger notre travail, et nous l'assurons de notre grande reconnaissance pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier

MADAME LE DOCTEUR C. TURC

Nous lui devons beaucoup. Elle nous a dirigés et aidés avec beaucoup de clarté et de solicitude dans la réalisation de cette thèse, en mettant à notre disposition son temps et son expérience d'un sujet qu'elle connait bien.
C'est toujours avec amabilité et une grande gentillesse qu'elle nous a reçus.
Qu'elle veuille bien trouver ici, l'expression de notre gratitude et de notre profonde admiration.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDES DANS CE TRAVAIL

en particulier :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P.G. MOREAU

chef du service d'Ophtalmologie à l'Hopital général de Dijon

A MADAME C. LAURENT

chargée de recherche à l'I.N.S.E.R.M.
Chef de Laboratoire de Cyto-Génétique à l'Institut Pasteur de Lyon

A MADAME LE DOCTEUR G. VEYNANTE

Médecin chef de service à l'Institut Médico-éducatif du Lac de Dijon

A MESSIEURS LES DOCTEURS MATHIEU ET LEGAT

Stomatologistes

A MADAME LE DOCTEUR J. DIDIER

Assistante à l'Hôpital d'Enfants

A MADEMOISELLE DE COINTET

Surveillante à l'Hôpital d'Enfants

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE DIJON

en reconnaissance de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE CHALON-SUR-SAONE

en remerciement pour l'accueil chaleureux avec lequel ils nous ont reçus dans leur service

INTRODUCTION

Les premiers chromosomes en anneau ont été observés en génétique expérimentale.
De telles anomalies chromosomiques peuvent en effet apparaitre spontanément, et c'est chez des espèces végétales qu'elles ont tout d'abord été mises en évidence : chez Crepis tectorum en 1930 par NAVASHIN, chez Zea Mays en 1932 par Mc CLINTOCK, en 1937 chez Tulipa et Tradescentia par UPCOTT.

Cependant la formation spontanée d'un anneau est un évènement rare ; par contre, il peut devenir fréquent après l'action sur les cellules de facteurs physiques tels que radiations ionisantes. Ainsi, est-ce principalement dans les cellules irradiées expérimentalement, en particulier par des rayons X, que l'on a surtout décrit des chormosomes en anneau, tant chez des végétaux (DUBININ (82) : études sur des graines sèches de Crépis capillaris) que chez des animaux (MORGAN et ses élèves, dont MULLER surtout : 1ères études sur Drosophila melanogaster dès 1927)

Dans l'espèce humaine, il est également possible d'induire expérimentalement un chromosome en anneau, par une irradiation de cellules en culture in vitro (MOURIQUAND (218) : études sur des fibroblastes et des lymphocytes en 1966). Cet anneau a d'ailleurs été également observé in vivo dans certains tissus après irradiation soit thérapeutique (TOUGH 1960 (318), BUCKTON 1962 (43), soit professionnelle (MOURIQUAND 1965 (217)), soit accidentelle (LEJEUNE 1967)*.

Mais l'anomalie peut aussi exister chez l'homme spontanément à l'état congénital, résultat d'un "accident" méiotique. La fréquence en est bien sûr réduite : nous en avons dénombré 180 cas rapportés dans la littérature.

Les 23 paires de chromosomes du complément humain peuvent ainsi être modifiées. On a donc décrit des chromosomes en anneau pour chacun des groupes dans lesquels on classe les chromosomes de taille et de morphologie équivalentes (Tableau I). En particulier dans le groupe G, groupe des acrocentriques de petite taille, rassemblant les paires 21 et 22, nous avons retrouvé 37 observations de chromosome en anneau.

Nous rapportons dans ce travail, une nouvelle observation de chromosome en anneau dans le groupe G.
Grâce aux techniques nouvelles d'analyse cytogénétique, nous avons pu préciser qu'il s'agit d'un chromosome no 22 en anneau, soit la 12ème observation d'un anneau 22 précisément identifié.
Les remaniements structuraux qui aboutissent à la constitution d'un chromosome en anneau et surtout ceux qu'il subit secondairement au cours des divisions cellulaires successives, modifient de façon considérable le contenu génique du chromosome originel et par conséquent sont responsables d'anomalies phénotypiques en général graves.
La fillette dont nous rapportons ici le cas, est en effet profondément débile mentale et polymalformée.

Nous consacrerons la première partie de notre travail à l'analyse de ces remaniements et leur relation avec le phénotype. Cette analyse nous montrera en effet, que les syndrômes polymalformatifs secondaires à un chromosome en anneau, contiennent des éléments communs avec des syndrômes secondaires, pour le même chromosome, à des anomalies de type différent de l'anneau : les monosomies, les délétions partielles, de telle sorte qu'on rassemble ces dernières et le Syndrôme "chromosome en anneau" sous le terme général de "Syndrôme de délétion".

Aussi, après avoir détaillé le syndrôme polymalformatif présenté par notre fillette, nous le comparerons à ceux décrits dans les autres cas de chromosome 22 en anneau, et d'autre part à ceux décrits dans les observations de délétion totale ou partielle du chromosome 22, ces dernières, avec les chromosomes 22 en anneau étant rapportés souvent dans la littérature sous la rubrique «Syndrôme II de délétion G».

* LEJEUNE J. , BERGER R., LEVY C.
Analyse caryotypique de 4 cas d'irradiation accidentelle
Ann. Genet. 1967, 10, 118-124

Mais en raison des remaniements secondaires complexes subits par l'anneau, il est aussi nécessaire d'en comparer le phénotype avec ceux résultant de trisomie totale ou partielle. Nous le ferons en ce qui concerne l'anneau du 22, après avoir tenté de définir un syndrôme "trisomie 22".

Enfin, nous devrons comparer notre observation à celles rapportant des chromosomes en anneau ou des anomalies équivalentes, affectant un chromosome du groupe G, sans qu'il ait été possible, en l'absence des techniques cytogénétiques actuellement employées, d'en préciser l'origine : chromosome 21 ou 22. Il nous sera alors nécessaire de préciser préalablement le "Syndrôme I de délétion G" rassemblant les anomalies en délétion du chromosome 21.

TABLEAU I : OBSERVATIONS* DE CHROMOSOMES EN ANNEAU CONSTITUTIONNELS RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE

	GONOSOMES		AUTOSOMES						
	X	Y	GROUPE A	GROUPE B	GROUPE C	GROUPE D	GROUPE E	GROUPE F	GROUPE G
NOMBRE D'OBSERVATIONS	19	2	5	10	15	40	48	3	37
REFERENCES	4 - 16 - 22 - 31 - 70 - 77 - 90 - 100 - 104 - 132 - 160 - 161 - 167 - 191 194 - 195 - 221 241 - 252 - MURIE (221) a dénombré une trentaine de cas.	51 - 126	34 - 80 - 136 - 219 340	35 - 47 - 64 129 - 152 224 - 243 - 264 - 302 - 306 - 110 - 119 -	7 - 46 - 73 101 - 166 - 214 - 254 - 296 - 313 - 321 - 325 - 341 - 344 -	2 - 12 - 13 - 15 - 28 - 29 - 30 - 33 - 71 - 93 - 94 - 107 - 108 - 121 - 127 - 157 - 164 - 169 - 187 - 203 - 205 - 208 - 209 - 226 - 232 - 237 - 245 - 259 - 262 - 273 - 277 - 299 - 307 - 311 - 312 - 317 - 329 - 332 - 346 - 350 -	10 - 18 - 19 - 25 - 39 - 40 - 41 - 45 - 49 - 55 - 57 - 59 - 76 - 78 - 84 - 102 - 115 - 120 - 131 137 - 139 - 141 - 142 - 147 - 158 - 168 - 178 - 183 - 185 - 193 - 204 - 213 - 222 - 230 238 - 240 - 248 - 249 - 250 - 265 - 266 - 268 - 269 - 295 - 297 - 327 - 331 - 339 -	9 - 98 - 324 -	

* : Une observation décrite par ATKINS (8) n'a pu être classée dans aucun groupe.

PREMIERE PARTIE

CYTOGENETIQUE

CHAPITRE I

Techniques d'étude du caryotype

A / PREPARATION DES CHROMOSOMES

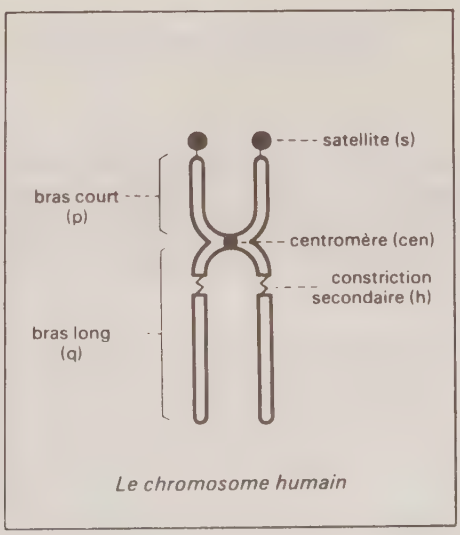
L'établissement du caryotype d'un individu est réalisé à partir de ses cellules en division, au stade de la métaphase.
On appelle caryotype, l'organisation des chromosomes du noyau cellulaire.
La mitose, c'est-à-dire la division des cellules somatiques, peut être étudiée par l'examen des cellules provenant de n'importe quel tissu capable de se diviser. Pratiquement on a essentiellement recours à l'étude des lymphocytes du sang périphérique, en raison de la facilité de prélèvement et du nombre important de mitoses obtenues, dans des cultures à très court terme (72 heures) grâce à l'emploi de la phytohémagglutinine, stimulant lymphocytaire non spécifique.
C'est au stade de la métaphase, que les chromosomes sont étudiés : en effet, ils sont alors individualisés et occupent la plaque équatoriale du fuseau mitotique.
Les manipulations de laboratoire doivent permettre d'obtenir un grand nombre de cellules en division au stade de la métaphase avec une bonne dispersion des chromosomes. On dispose pour cela des artifices suivants :

1) La colchicine, toxique du fuseau mitotique, qui empêche la mitose d'aller au delà de la métaphase et permet ainsi de les accumuler.

2) Le "choc hypotonique" par un liquide hypotonique qui produit un gonflement de la cellule dans laquelle les chromosomes peuvent mieux se disperser.

Ces principes sont appliqués à la culture de sang (MOORHEAD (215)).
Shématiquement les opérations se déroulent comme suit : prélèvement de sang veineux, sédimentation, adjonction de la suspension de leucocytes au milieu de culture contenant substances nutritives, antibiotiques et phytohémagglutinine, incubation pendant 3 jours à 37°, addition de colchicine, choc hypotonique, fixation des cellules et étalement sur lames histologiques de la suspension cellulaire. Les lames sont ensuite colorées par un colorant nucléaire (Giemsa ou Bleu de Unna). Les métaphases sont repérées au microscope et des photographies sont prises qui serviront à l'établissement du caryotype.

Le chromosome humain a l'apparence d'un double batonnet uniformément coloré, composé de deux éléments parallèles, les chromatides, réunis en un point déterminé, le centromère ou constriction primaire.
Le centromère divise le chromosome en deux bras courts (p) et deux bras longs (q). On parle de chromosome métacentrique, submétacentrique, télocentrique ou acrocentrique, selon que le centromère est médian, submédian, subterminal ou terminal. On remarque sur les bras courts des chromosomes acrocentriques une deuxième constriction ; la partie terminale des bras courts de ces chromosomes est alors appelée satellites.



Le chromosome humain

B / TECHNIQUES D'IDENTIFICATION

1o Critères morphologiques

Depuis les études de TJIO et LEVAN en 1956 (316), ayant permis d'établir à 46, le nombre des chromosomes humains et depuis l'adoption de la nomenclature internationale de DENVER en 1960 (Denver Report : A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes, Lancet, 1, 1063-5, 1960), les chromosomes ont été classés par groupes, selon leur taille, la position de leur centromère (ou indice centromérique). Les 46 chromosomes comprennent 23 paires de chromosomes appelés homologues, chacune étant constituée d'un chromosome d'origine maternelle et d'un chromosome d'origine paternel. Parmi les 23 paires de chromosomes, on distingue 22 paires d'autosomes, numérotés de 1 à 22 et réunis en 7 groupes désignés par les lettres A à G, une paire de de chromosomes sexuels désignés par les symboles XX chez la femme et XY chez l'homme. (Fig. 1).

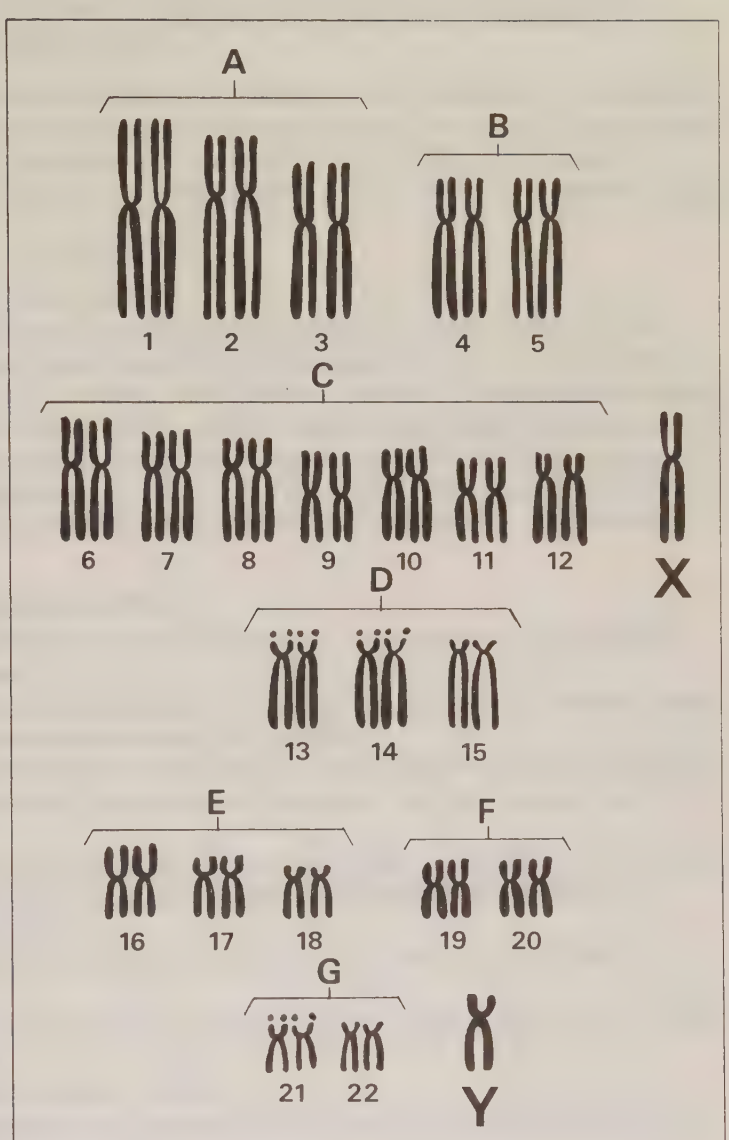
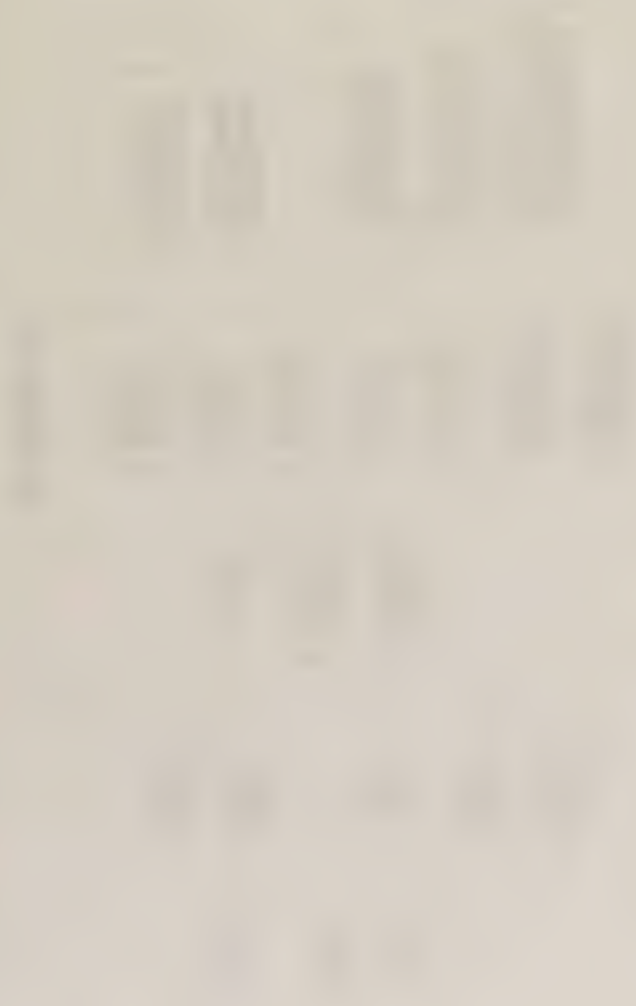


Fig. 1 Classement des chromosomes

La Conférence de LONDRES en 1963 (London Conference 1963 - Cytogenetics, 2, 264-8) a décrit au niveau de certains chromosomes des "constrictions secondaires" situées près du centromère, définies comme des régions de colorabilité atténuée. La définition de ce troisième critère morphologique pouvait ainsi permettre de distinguer les paires 1, 9, et 16.

Mais si l'appartenance à l'un des groupes est généralement aisée à déterminer, l'identification individuelle de chaque paire est beaucoup plus difficile, et par la technique au Giemsa simple, en ayant recours aux critères morphologiques, seuls les chromosomes du groupe A(1-3) du groupe E(16-18), l'Y et parmi les chromosomes du groupe C, le 9, peuvent être reconnus relativement facilement.

2o L'autoradiographie ou marquage à la thymidine tritiée, est la première technique décrite tentant de différencier les paires chromosomiques. Elle montre que l'incorporation de H3 - thymidine se fait à des temps différents de la phase S du cycle cellulaire pour les différents segments d'un chromosome donné et de plus à des temps différents d'une paire à l'autre, réalisant un marquage radioactif spécifique de chaque paire chromosomique. Technique longue et difficile, elle permet néanmoins l'identification des chromosomes du groupe B(4-5), du groupe D (13-15) et du chromosome X "à replication tardive" chez la femme. Elle est cependant insuffisante pour identifier les autres paires.



3° Les nouvelles méthodes de marquage des chromosomes

Depuis 1970, des techniques nouvelles de coloration réalisant un marquage cytochimique se sont développées, autorisant enfin l'individualisation sans ambiguité de chacune des paires classées dans un même groupe.

La méthode classique de coloration au Giemsa simple (technique "standard"), confère un aspect homogène aux chromosomes uniformément colorés sur toute leur longueur, alors que les nouvelles techniques de marquage font apparaître une différenciation sur les chromosomes, sous l'aspect d'une séquence de zônes colorées et non colorées, appelées "bandes".

Les techniques sont de quatre types :

– Méthode de bandes Q

CASPERSSON et ZECH en 1970 (48), ont décrit les premiers, cette nouvelle technique de coloration des chromosomes humains. Après coloration des préparations par la moutarde de quinacrine, on observe au microscope en lumière ultra-violette, que les chromosomes exhibent des striations transversales d'intensité fluorescente variable, appelées BANDES Q (Quinacrine). L'observation directe au microscope pouvant apparaître imprécise, différentes techniques de fluorométrie photographique ont été mises au point. Elles fournissent une courbe de distribution de la fluorescence : le "profil fluorescent", caractéristique d'une paire de chromosomes homologues.

– Méthodes de bandes G

Apparues un peu plus tard, ces méthodes sont très nombreuses, cependant dans l'ensemble, elles reposent sur les mêmes principes.
Il s'agit, avant de colorer les préparations par le colorant de Giemsa, de leur faire subir l'action d'une solution ayant des propriétés dénaturantes sur les protéines.
De très nombreuses substances ont été testées : ainsi, KATO et MORIWAKI (172) ont essayé plusieurs dizaines de produits. Cependant, selon le type de solution utilisée en pratique, on peut les regrouper en 3 rubriques.

a) techniques utilisant des solutions salines acalciques et amagnésiques. Ce sont les techniques dites "ASG" (Acid -Saline-Giemsa) décrites par SUMNER et coll. (305), SCHNEDL (284), DRETS et SHAW (81).

b) technique utilisant des solutions alcalines, technique dite GIEMSA 9 (PATIL et coll. (246)).

c) technique utilisant des enzymes protéolytiques : pronase (DUTRILLAUX) (87), trypsine (SEABRIGHT) (288) . . .
La trypsine est actuellement la plus largement utilisée.
Tous ces procédés divers font apparaître une alternance de bandes sombres colorées et claires non colorées, appelées BANDES G (Giemsa).

– Méthode de bandes R

Le principe est le même que celui des techniques précédentes : dénaturation des protéines par une dénaturation thermique ménagée, mise au point par DUTRILLAUX et LEJEUNE en 1971 (86).
Les lames sont plongées dans une solution saline isotonique à 87°, puis colorées, soit par du Giemsa et la technique met alors en évidence une alternance de bandes claires et sombres : les BANDES R, soit par un fluorochrome, l'acridine orange, et les préparations observées en lumière ultra-violette montrent des bandes fluorescentes (bandes R sombres) et des bandes pâles (bandes R claires).

– Méthodes de bandes C

Ces techniques utilisées pour la première fois chez l'homme par ARRIGHI et HSU (6), combinant une dénaturation suivie d'une "renaturation" de l'ADN, visent à localiser l'hétérochromatine constitutive, en particulier au niveau des zônes centromériques. Ces dernières, après coloration par le Giemsa, apparaissent intensément colorées, sous forme de "blocs" noirs, appelés BANDES C.
Chaque paire de chromosomes montre des blocs plus ou moins importants. Trois d'entre elles ont un bloc beaucoup plus large correspondant à la localisation des constrictions secondaires, les paires 1, 9 et 16.

Ainsi, quelle que soit la technique employée (R, G, Q), la technique C mise à part, les chromosomes montrent une alternance de bandes identique de chromatide à chromatide pour un chromosome, d'homologue à homologue pour une paire chromosomique. Ces bandes sont reproductibles et surtout, leur séquence est spécifique de chaque paire chromosomique. Ainsi, chaque paire chromosomique devient aisément identifiable grâce à la séquence de bandes qui lui est propre.

Les bandes obtenues avec les différentes techniques, sont telles que :

— les bandes fluorescentes Q correspondent aux bandes sombres G

— les bandes fluorescentes Q et sombres G correspondent aux bandes claires R (Planche 1 a)

La méthode de fluorescence à la quinacrine, chronologiquement la première décrite, a permis de reconnaître de nombreuses aberrations chromosomiques et notamment d'identifier le chromosome Philadelphie associé à la leucémie myéloide chronique comme un 22 délété. Cependant, elle est appliquées actuellement plus particulièrement à l'étude du chromosome Y, en raison de l'intense fluorescence de ce chromosome. En effet, elle est onéreuse, requiert l'utilisation de la microscopie à ultra-violet et offre des préparations non stables. Aussi, les techniques G et R, sont plus volontiers employées, car les colorations au Giemsa sont permanentes et ne requièrent que l'emploi d'un microscope ordinaire.

C / NOMENCLATURE

Lors de la Conférence de Paris (Paris Conférence : Standardization in human cytogenetics Birth Defects- Original article series VIII : 7, 1972, The national Foundation. New-York), il fut décidé d'établir une nomenclature des bandes, en tenant compte de tous les résultats acquis jusqu'alors. La description des bandes Q, première publiée, servit de référence et sa comparaison aux résultats obtenus avec les autres méthodes (bandes R et G) permit de standardiser le système de nomenclature :

— Les chromosomes restent classés comme ils l'étaient auparavant. Mais, de plus, les systèmes de marquage permettent d'individualiser toutes les paires de chromosomes en fonction de leurs bandes ; il ne persiste donc plus aucune ambiguité de classement.

— Les bras courts (p) et longs (q), sont divisés en un certain nombre de régions. Celles-ci sont délimitées par le centre d'une bande bien visible, servant de repère. Une bande se définit comme une partie de chromosome, nettement distincte des segments adjacents, par sa coloration plus sombre ou plus pâle, avec l'une des techniques Q, R ou G (Planche I b).

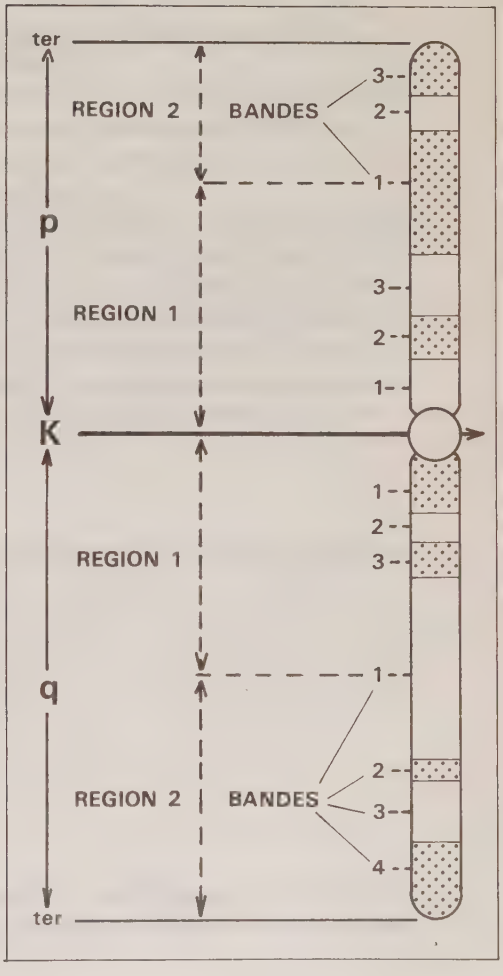
— La numérotation des bandes et des régions s'effectue en chiffre arabe depuis le centromère vers les extrémités distales de chaque bras. Ainsi la dénomination d'une bande commence par le numéro du chromosome qui la porte, puis se continue par le symbole du bras, suivi du numéro de la région et enfin de la bande. Ainsi, 22q12 désigne la 2ème bande de la 1ère région du bras long du chromosome 22.
Le diagramme de la Conférence de Paris comporte 322 bandes.
Ainsi, ce n'est qu'avec l'introduction des nouvelles méthodes, que l'on a pu, en particulier, différencier les deux paires de petits acrocentriques qui constituent le groupe G et, par conséquent, les anomalies concernant ces chromosomes.

Par ailleurs, rappelons que la Conférence de Chicago en 1966 (CHICAGO Conférence 1966 Standardization Cytogenetics Birth Defects : original article series II : 2, 1966. The national Foundation. New York), avait convenu d'exprimer le caryotype d'un individu selon une "formule" : indiquant en premier lieu, le nombre total des chromosomes des cellules, en second lieu les chromosomes sexuels exprimés par leurs symboles X ou Y et enfin le cas échéant le/les chromosomes surnuméraires ou absents, ou le/les chromosomes remaniés.

La formule normale est ainsi : 46, XX chez la femme et 46,XY chez l'homme.

PLANCHE I

a) Caryotype en bandes G et R (selon le diagramme de la Conférence de Paris 1971)



b) Numérotation des bandes

(Nomenclature internationale PARIS 1971)

CHAPITRE II

Aberrations chromosomiques

Des erreurs se produisent parfois au cours de la mitose (division des cellules somatiques) ou au cours de la méiose (division des gamètes) et entraînent l'apparition d'anomalies chromosomiques dans les noyaux des cellules filles.

Au cours de la division cellulaire, deux accidents principaux peuvent survenir :

— La non disjonction chromosomique

— La cassure chromosomique

ayant pour conséquences des anomalies :

— du nombre des chromosomes

— de la structure des chromosomes

I/ LES ANOMALIES NUMERIQUES

On distingue essentiellement :

— Les polyploidies où le nombre de chromosomes est un multiple entier du nombre haploide n (n = 23). Dans l'espèce humaine, on reconnaît les triploidies (69 ch. = 3n) et les tétraploidies (92 ch. = 4n) ayant pour cause une dyspermie ou une absence d'expulsion des globules polaires.

— Les aneuploidies où le nombre de chromosomes est anormal sans être un multiple exact du nombre haploide n ; 2n−1 ; 2n + 1 ; 2n + 2 etc . . .
En effet une non disjonction, lors de la méiose, entraîne la formation de gamètes non équilibrés, les uns portant un chromosome en trop (23 + 1 = 24), les autres un chromosome en moins (23−1 = 22). En conséquence, les individus nés d'un tel œuf seront trisomiques pour un chromosome donné dans le premier cas, monosomiques dans le deuxième cas.
Un autre mécanisme responsable d'aneuploidie est le "chromosome trainard" : les chromosomes se séparent normalement au cours de la division cellulaire, mais l'un d'eux, au lieu de se diriger avec les autres vers le pôle de la cellule, reste "à la traine". Parfois le chromosome "en retard" se dirige vers la cellule qui possède déjà l'autre homologue. Il en résulte deux types de cellules, les unes trisomiques et les autres monosomiques pour le chromosome en question. Il arrive aussi que le "chromosome trainard" ne parvienne pas à rejoindre l'une des cellules et se perde. Dans ce cas, l'une des cellules sera normale avec 46 chromosomes, tandis que l'autre sera monosomique avec 45 chromosomes.
Parmi les aneuploidies, citions :

. Les TRISOMIES

Très fréquentes, elles sont caractérisées par la présence d'un chromosome en triple exemplaire. Les principales reconnues viables dans l'espèce humaine, sont :

concernant les autosomes :

- la trisomie 21 ou mongolisme
- la trisomie 13 ou syndrôme de Patau
- la trisomie 18 ou syndrôme d'Edwards
- la trisomie 8 . . . .

concernant les gonosomes :

- la trisomie X
- le syndrôme de Klinefelter

Selon la nomenclature internationale légèrement modifiée lors de la Conférence de PARIS en 1971, la formule d'une trisomie s'écrit, concernant par exemple un sujet atteint de mongolisme : 47, XY, + 21, ou le syndrôme de Klinefelter 47, XXY.

. Les MONOSOMIES

La monosomie parait presque toujours léthale chez l'Homme et le plus souvent, on ne la rencontre qu'en mosaique. Par contre, la monosomie gonosomique ou syndrôme de Turner, est compatible avec la vie. Dans ce dernier cas, la formule caryotypique s'écrit : 45,X, celle d'une monosomie autosomique sera 45,XX,−22 si un chromosome 22 est absent.

II/ LES ANOMALIES DE STRUCTURE

Elles constituent le deuxième type d'anomalies chromosomiques.

Au cours de la division de la cellule, les chromosomes sont susceptibles de se rompre en un ou plusieurs points et de se "recoller" non toujours au lieu rompu, mais aussi en un autre point lui-même rompu du même chromosome ou d'un chromosome différent. En conséquence, il existe :

a) des modifications de structure intra-chromosomiques (qui se produisent au niveau d'un seul chromosome), comme :

. La DELETION

Il s'agit d'une cassure transversale au niveau du bras court ou du bras long d'un chromosome, entrainant la perte d'un segment de longueur variable. Les délétions "terminales" sont caractérisées par la perte de l'extrémité distale du bras court ou du bras long d'un chromosome. Les délétions "intercalaires" résultent d'une double cassure sur un même chromosome, entrainant la perte du segment compris entre les deux points de cassure (Fig. 2)
Le premier exemple de délétion partielle, décrit dans l'espèce humaine, est celle du bras court du chromosome 5, responsable de la maladie du "Cri du chat", dont la formule caryotypique s'écrit : 46,XY,5p– s'il s'agit d'un sujet mâle atteint de cette maladie.

. L'INVERSION

Le segment précédent, au lieu d'être éliminé, peut se "recoller", mais "à l'envers". Le fragment situé entre les deux cassures reste donc en place, néanmoins il subit une rotation de 180° qui bouleverse la séquence des gènes sur le chromosome. Les inversions "paracentriques" sont limitées à un seul bras d'un chromosome. Les inversions "péricentriques" affectent les deux bras d'un chromosome de chaque côté du centromère. La formule caryotypique serait par exemple, pour un sujet mâle avec inversion péricentrique du chromosome 13 (comportant une augmentation de longueur des bras courts et un raccourcissement des bras longs) : 46,XY, inv(13) (p + q–) (Fig. 3)

. L'ISOCHROMOSOME

La formation d'un isochromosome est la conséquence d'une division anormale du centromère, qui au lieu de se faire verticalement, se fait dans le sens horizontal. La division de ce chromosome donne lieu à deux chromosomes fils différents : l'un est formé des deux bras courts et l'autre des deux bras longs du chromosome originel. Ainsi, le caryotype d'un sujet féminin, dont l'un des deux chromosomes X est représenté par un isochromosome pour le bras long, s'écrit : 46,X,i(Xq) (Fig. 4).

. LE CHROMOSOME EN ANNEAU

L'anneau résulte d'une double délétion. Normalement, les extrémités du chromosome, les télomères, n'ont pas tendance à fusionner. Il faut qu'il y ait perte de ces télomères, pour que la soudure puisse se réaliser.
L'anneau résulte d'une double fracture d'un chromosome, affectant ses bras de part et d'autre du centromère. La cassure est suivie de la soudure des extrémités reliées au centromère, ce qui aboutit à la formation d'un anneau, et de l'élimination des deux fragments terminaux dépourvus de centromère. L'anneau est symbolisé par la lettre "r" (ring). Selon la nomenclature, la formule d'un caryotype féminin avec anneau 22 par exemple, s'écrit : 46,XX,r (22). (Fig. 5)

Dans de nombreuses observations, l'anneau apparait sous différentes formes : circulaire simple, en 8 de chiffre, en diabolo. On explique ces variations par :

– les différents stades de la mitose où le chromosome est observé.

– l'angle sous lequel est vu l'anneau sur les préparations microscopiques : de profil, ou de trois-quarts. (Fig. 6)

b) des modifications de structure interchromosomiques (conséquence de réarrangement entre deux chromosomes)

Il s'agit essentiellement :

des TRANSLOCATIONS

En cas de cassure d'un chromosome, il arrive qu'un fragment plus ou moins important de ce chromosome se fixe sur un autre chromosome qui a lui-même subi une cassure. Les translocations "réciproques" sont caractérisées par l'échange de segments de longueur variable entre deux chromosomes quelconques. La cassure peut se produire en n'importe quel point du bras long ou du bras court des deux chromosomes. Souvent, les segments échangés par les deux chromosomes n'ont pas la même longueur : leur morphologie s'en trouve donc modifiée et il est facile de les reconnaître (Fig. 7). Dans le cas où les segments échangés sont de même dimension, la morphologie des chromosomes n'est pas modifiée et ils ne pourront être identifiés que par la technique des bandes. L'individu porteur des structures nouvelles est porteur d'une translocation équilibrée et il est phénotypiquement normal. Ainsi, la formule caryotypique d'une translocation équilibrée entre le bras court du chromosome 3 et le bras long du chromosome 5, chez un sujet mâle, par exemple, s'écrit : 46,XY, t (3p−5q+).
Un cas particulier de translocation est la fusion "centromèrique", dite aussi "Robertsonnienne". Elle résulte de la fusion de deux chromosomes acrocentriques qui ont subi l'un et l'autre, une cassure près du centromère. Les deux chromosomes acrocentriques sont donc remplacés par un unique chromosome à centromère médian ou sub-médian, avec perte minime de matériel. Ainsi, la formule caryotypique d'un sujet féminin avec translocation Robertsonnienne équilibrée entre un chromosome du groupe D et G s'écrit : 45,XX,−D, −G,+ t(DqGq), ou d'une façon plus simplifiée : 45,XX, t(DqGq) (Fig. 8).

Les mosaiques

Les accidents mécaniques que nous venons d'évoquer au cours de la méiose peuvent se produire aussi après la constitution du zygote. Dès lors, les cellules dérivées des premières cellules normales, ont également un caryotype normal ; tandis que les cellules provenant de celles qui ont été sujettes à un accident, portent toutes la même aberration chromosomique. On aboutit alors à une "mosaique" de deux ou plusieurs lignées (ou clones) cellulaires dont le caryotype est différent.
Le mosaicisme des chromosomes sexuels est relativement fréquent (la formule caryotypique d'un syndrôme de Turner en mosaique, s'écrit par exemple : 45,X/46,XX), celui des autosomes est d'une fréquence moindre.

III/ CONSEQUENCES PHENOTYPIQUES DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES−RELATION CARYOTYPE−PHENOTYPE

Les anomalies chromosomiques précédentes :

− soit conservent intacte la quantité de matériel chromosomique. Dans le cas d'inversions, de translocations réciproques équilibrées, il n'y a ni perte ni gain de matériel chromosomique. Le réarrangement est dit "équilibré" et les sujets ne souffrent en principe d'aucune anomalie clinique.

− soit entrainent une variation quantitative de matériel génétique
  . par excès (trisomies)
  . par défaut (monosomies, anneaux, isochromosomes).

Le nombre important de gènes impliqués dans ces aberrations chromosomiques explique les conséquences cliniques plus ou moins graves et diffuses, affectant, non plus une réaction biochimique précise, mais toute la morphogenèse de l'individu. Cette perte de la balance génique, entrainera de graves imperfections :

− de la vitalité, avec morti-natalité infantile élevée.

− de l'intelligence, avec retard psycho-moteur plus ou moins important

− de l'embryogenèse, avec malformations variées. Le massif cranio-facial, ainsi que les extrémités, les membres et les viscères, sont les lieux d'élection des différentes malformations.

Ces anomalies sont quasi constantes que l'aberration soit un surdosage ou un sousdosage génique.
Cependant, s'il apparait à un examen rapide que l'organisme répond d'une manière un peu stéréotypée aux différents bouleversements chromosomiques, l'étude détaillée des anomalies phénotypiques, a permis, au cours des années, l'accumulation d'observations autorisant la

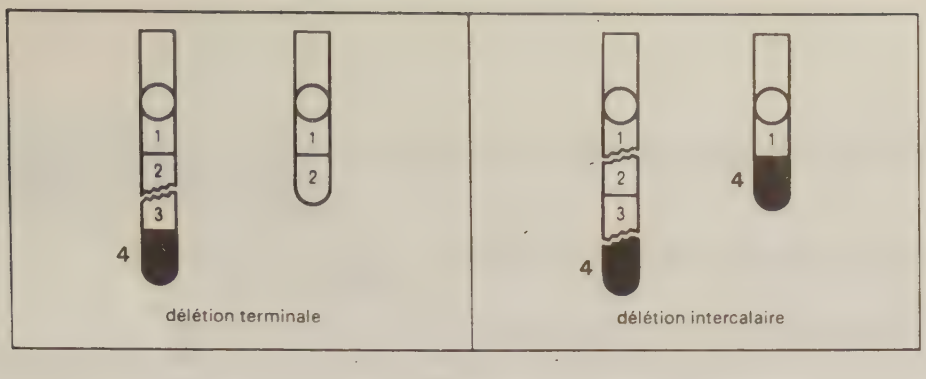


Fig. 2

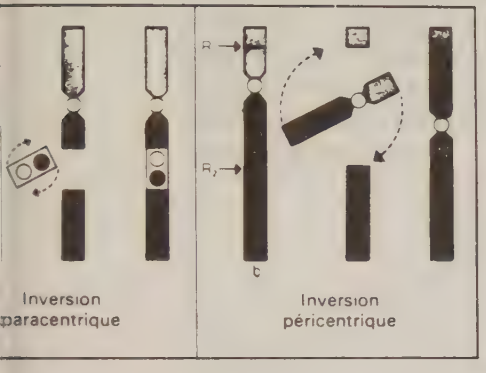


Fig 3

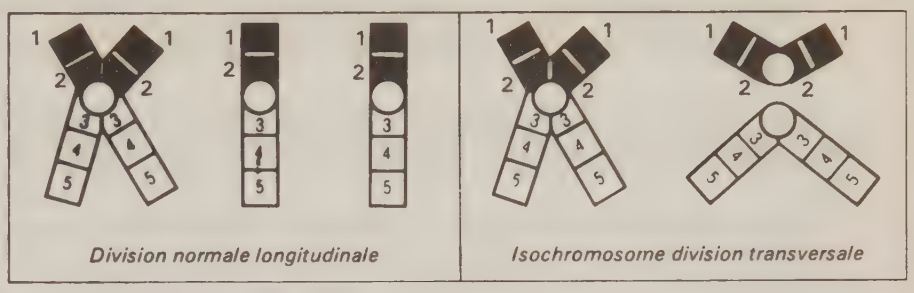


Fig. 4

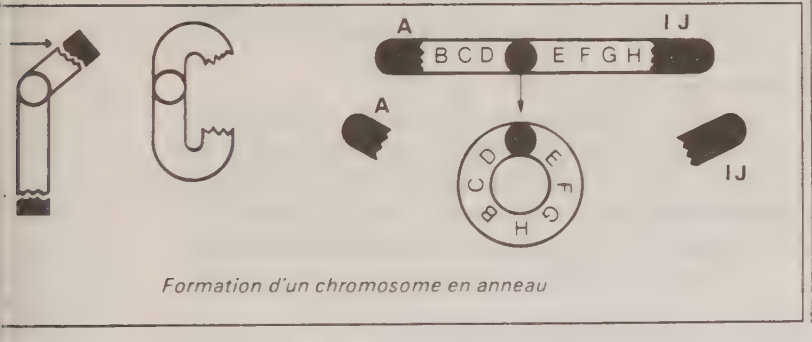


Fig. 5

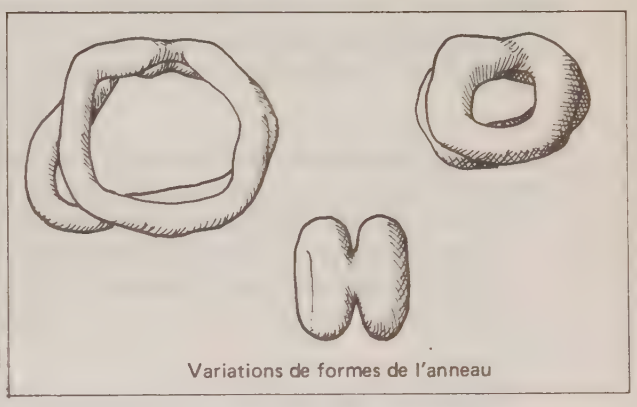


Fig. 6

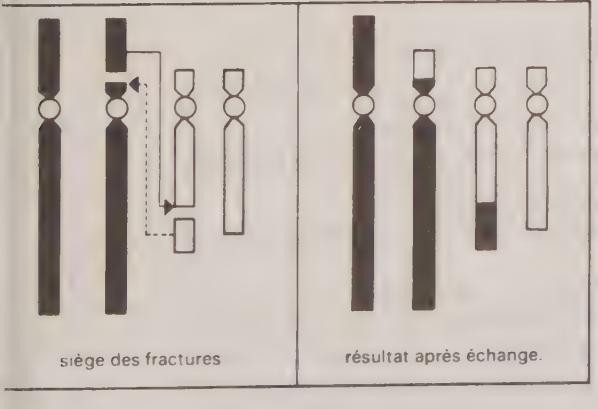


Fig. 7

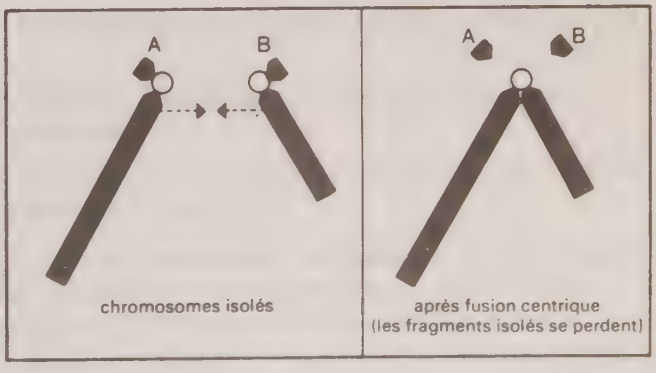


Fig. 8

(Figures 2-3-4-5-7-8 d'après : BELAISCH J. et J.C. - BENSAID F. - MANDELBAUM J.)

définition de syndrômes dont les caractéristiques cliniques correspondent toujours aux mêmes anomalies chromosomiques.
C'est ainsi que l'on a pu décrire :

1° Des syndrômes ou anomalies par excès, correspondant à des trisomies totales et partielles

Le premier décrit et le plus connu, est le syndrôme trisomie 21, encore appelé mongolisme. D'autres syndrômes de trisomie totale sont décrits chez le sujet vivant.
En cas de trisomie partielle, c'est-à-dire lorsqu'une partie seulement du chromosome est en triple exemplaire, le syndrôme correspondant est incomplet. Cependant, récemment avec les techniques de bandes, des syndrômes correspondant à la trisomie partielle d'un chromosome (trisomie 7, trisomie 9 par exemple) ont été décrits, alors que la trisomie totale du même chromosome n'existe pas, parce que léthale.
En ce qui concerne la trisomie totale, l'anomalie chromosomique toujours identique à elle-même, reproduit en conséquence toujours le même phénotype d'où une étroite relation caryotype-phénotype.

2° Des syndrômes ou anomalies par défaut, correspondant aux monosomies totales et partielles par délétion du bras court, du bras long, isochromosome ou anneau

Des syndrômes sont décrits correspondant à ces différentes formes de monosomie ; ainsi, par exemple : le syndrôme de Turner correspondant à une monosomie totale, le syndrôme du "Cri du chat", correspondant à une délétion partielle du bras court, le syndrôme 13 en anneau . . .
Mais on constate aussi, que des syndrômes connus, correspondant à une anomalie chromosomique donnée, sont décrits au cours d'autres formes de délétion. Ainsi, le syndrôme de Turner, correspondant à l'anomalie 45X, est décrit également au cours de l'anomalie r(X) ; le syndrôme du "Cri du chat" correspondant à l'anomalie (5p–), est aussi décrit dans les observations avec chromosome 5 en anneau ; chez un sujet porteur de chromosome 18 en anneau, on retrouve un mélange des stigmates du syndrôme (18p–) et (18q–).

Donc, quelle que soit la forme de délétion d'un chromosome donné (monosomie, délétion simple, isochromosome, anneau), une portion de ce chromosome, variable selon les cas, est perdue en commun, ce qui explique les analogies cliniques retrouvées au cours des différentes variétés de délétion. C'est ainsi que le "syndrôme délétion 21" est décrit, non seulement dans des observations avec monosomie 21 en mosaique, mais également dans des observations avec chromosome 21 partiellement délété (21q–), en anneau (r(21)), avec isochromosome pour les bras courts (i (21p)).

A l'inverse des syndrômes par excès de matériel chromosomique, la relation caryotype-phénotype est, dans ces cas de sous-dosage, beaucoup moins bien stéréotypée. Le phénotype peut en effet varier :

– avec l'importance de la délétion du bras court ou du bras long du chromosome.

– avec la mosaique (clone normal/clone anormal, dont les proportions varient selon les cas)

– avec le "démasquage" secondaire à la délétion et l'expression de gènes récessifs portés par le chromosome homologue intact.

– avec, en cas d'anneau, les modifications auxquelles il est exposé, au cours de la mitose, comme nous l'expliquons dans le paragraphe suivant.

De plus, en fonction des conclusions précédentes, établissant la relation caryotype-phénotype, les anomalies secondaires à un excès de matériel génétique, doivent représenter le "contretype" des anomalies secondaires aux délétions correspondantes. Ainsi, à l'obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors dans le mongolisme, correspond l'obliquité en bas et en dehors dans la délétion 21.

En conclusion, en ce qui concerne l'anomalie chromosomique qui nous interesse ici, l'anneau, elle est une forme particulière de délétion, avec déficience pour une certaine portion du bras court et du bras long. Le phénotype qui en résulte, correspond logique-

ment à la somme des phénotypes des délétions correspondantes du bras court et du bras long. Ainsi, le phénotype observé au cours des observations d'anneau 22, doit :

— être superposable à celui de la délétion de l'extrémité du bras court et du bras long du chromosome 22

— avoir des analogies avec celui des autres formes de délétion du chromosome 22

— enfin, théoriquement, être en contretype avec celui des observations de trisomie 22.

3° Relation caryotype-phénotype dans le cas particulier de l'anneau

Théoriquement, le phénotype d'un chromosome en anneau, résulte des effets conjugués de la délétion terminale du bras court et du bras long de ce même chromosome. Ainsi en est-il pour l'anneau formé primitivement dans le zygote, et chaque fois que les duplications de l'anneau aboutissent à la ségrégation régulière de deux anneaux-fils identiques (Fig. 9).

Cependant les observations de chromosome en anneau publiées jusqu'à présent, montrent des variations :

— de taille de l'anneau d'une cellule à l'autre. On peut trouver chez un individu, une "population" allant d'anneaux très petits, parfois absents, à des anneaux de taille double.

— de nombre avec des anneaux en double exemplaire identiques ou non dans la même cellule.

— de structure de l'anneau, avec des anneaux pulvérisés.

Ces variations sont secondaires au comportement particulier des chromosomes en anneau au cours des divisions cellulaires, et ont pour conséquence des déviations des phénotypes attendus.

a) Comportement de l'anneau au cours de la mitose

L'anneau est en général synchrome des autres chromosomes et donne naissance à deux anneaux-fils identiques, monocentriques dans chaque cellule fille. Cependant, la réplication d'une structure circulaire simple peut être affectée par plusieurs types d'accidents (LEJEUNE). (186)

— Malségrégation

Le clivage asynchrone du centromère d'un anneau aboutit à deux cellules anormales ; l'une contient deux anneaux, l'autre n'en contient aucun. Il en résulte une mosaique de cellules trisomiques et monosomiques.

— Anneau dicentrique

Ce dernier résulte du clivage d'un anneau ayant subi un échange en un point quelconque, entre chromatides sœurs. Les centromères sont diamètralement opposés et l'ordre des gènes est respecté (Fig. 10).

A l'anaphase, la migration de chaque centromère vers l'un des pôles de la cellule, entraine une mise en tension des deux chromatides, ayant pour résultat :

— soit une migration du dicentrique vers un seul pôle

— soit une cassure des chromatides. Les ruptures diamétralement opposées aboutissent à deux chromosomes identiques ; par contre les ruptures "de guingois" produisent des anneaux remaniés de taille différente, suivant les points de cassure. Un certain matériel chromosomique est perdu dans un anneau au profit de l'autre anneau. Ainsi un anneau peut contenir en deux exemplaires un ou plusieurs gènes, lequel ou lesquels sont absents dans l'autre anneau. La probabilité pour un gène particulier d'être inclus ou exclu de l'anneau fils est fonction de sa position sur l'anneau original, les régions médianes de ce dernier étant les plus sensibles à ces bouleversements.

— Anneaux enclavés

Lorsque deux échanges de chromatides de même pas se produisent sur le même anneau, la séparation des centromères aboutit à des anneaux enclavés. Lors de l'anaphase, ils peuvent migrer ensemble dans la même cellule, ou se rompre et donner deux anneaux normaux (Fig. 11)

— Anneaux unis par une torsade

Si trois échanges de chromatides ou plus, sont de même pas, le clivage devient impossible. Une telle configuration peut gêner le processus de duplication et entrainer une pulvérisation de l'anneau (Fig. 12).

b) Relation caryotype-phénotype

La formation de l'anneau, puis ses variations au cours des mitoses successives, expliquent les nombreux phénotypes théoriques possibles.

— Au cours de la formation de l'anneau, la quantité de matériel délété, c'est à dire, la longueur des bras courts et des bras longs perdus, peut varier d'un anneau à l'autre.

— Les différentes variations de l'anneau au cours de la mitose, peuvent se traduire par :

. un mosaicisme : L'anneau peut se perdre ou être en double exemplaire dans la même cellule. La mosaique peut n'interesser que certains tissus ; elle peut aussi varier avec le temps.
L'importance et la topographie des clones cellulaires, intervient pour une grande part dans l'expression du phénotype.

. un changement de structure (anneau simple, dicentrique, polycentrique).

Ces modifications aboutissent à des remaniements du contenu génique à type de duplication-déficience, par conséquent à un mélange de symptômes de trisomie et monosomie.

Ce polymorphisme de l'anneau, par les variations de dosage génique qu'il entraine, perturbe donc le phénotype théorique attendu. Ainsi, deux observations concernant le même chromosome en anneau, peuvent avoir des phénotypes divergents. Si bien que, la question se pose de savoir, si une entité clinique unique et bien définie, correspond à un chromosome en anneau.

HECHT (153), étudiant le problème de la relation caryotype-phénotype, répond par la négative en ce qui concerne le chromosome 18 en anneau.

ZDANSKY (347), à propos de deux cas de chromosome 13 et 9 en anneau, dont les manifestations phénotypiques ne concordent pas avec celles trouvées dans les observations précédemment publiées, pense que vraisemblablement il n'existe pas de syndrôme défini correspondant à un chromosome en anneau.

Donc, le chromosome en anneau, plus que toute autre forme de monosomie, ne peut donner un phénotype homogène, du fait de son instabilité.

Nous verrons, à propos de l'étude du chromosome 22 en anneau, dans quelle mesure il est cependant possible de tirer une esquisse du syndrôme correspondant à cette aberration.

En effet, le chromosome 22 étant de très petite taille, il y a peu d'échanges possibles, donc peu de variations morphologiques. En conséquence, il devrait théoriquement donner peu de variations du phénotype.

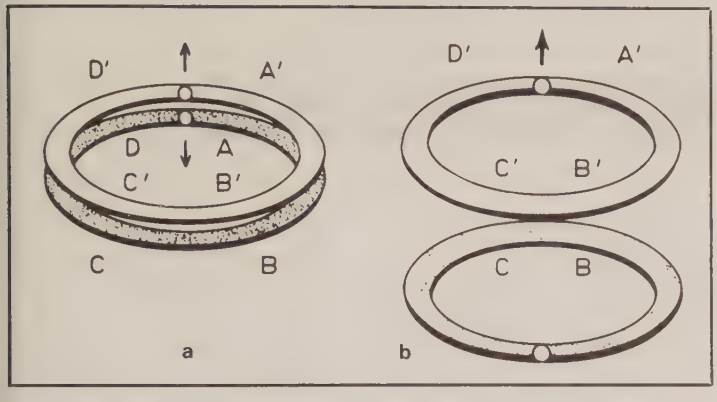


Fig. 9 : La duplication régulière de l'anneau (9a) aboutit à la ségrégation de deux anneaux-fils identiques (9b)

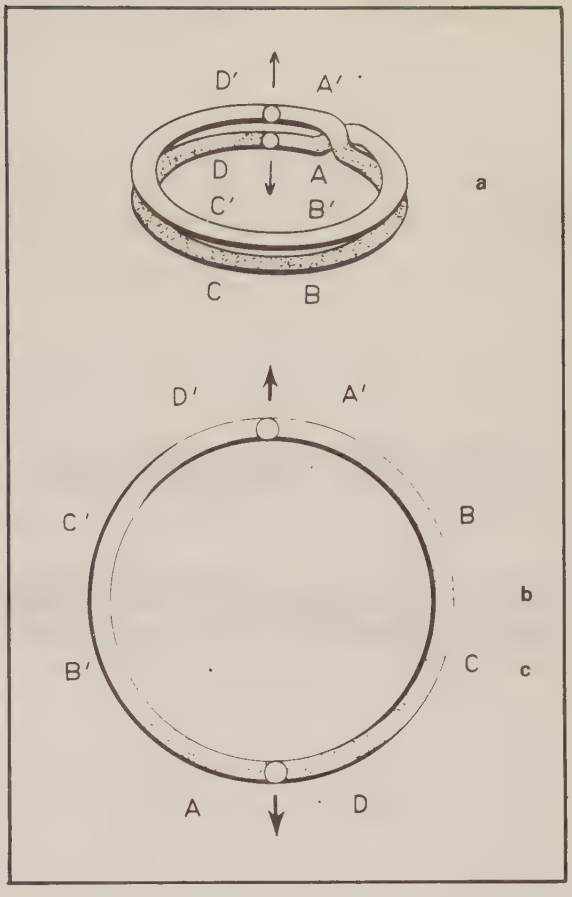


Fig 10 : Un échange de chromatides (10a) aboutit à un anneau dicentrique (10b)

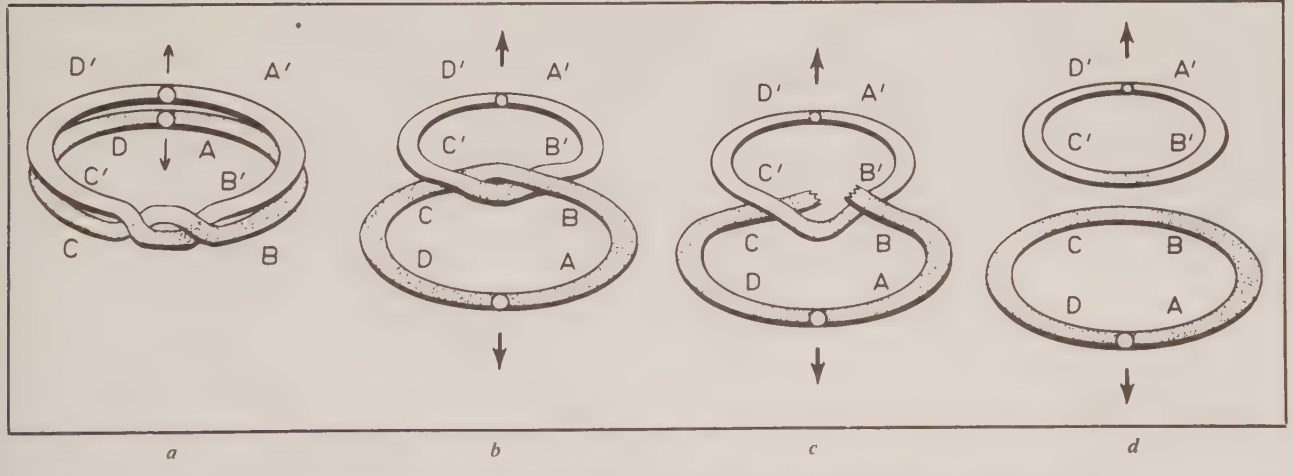


Fig 11 : Deux échanges de chromatides de même pas (11a), produisent des anneaux enclavés (11b). La rupture de l'un d'eux (11c) suivie de recollement, peut conduire à deux anneaux-Fils identiques (11d)

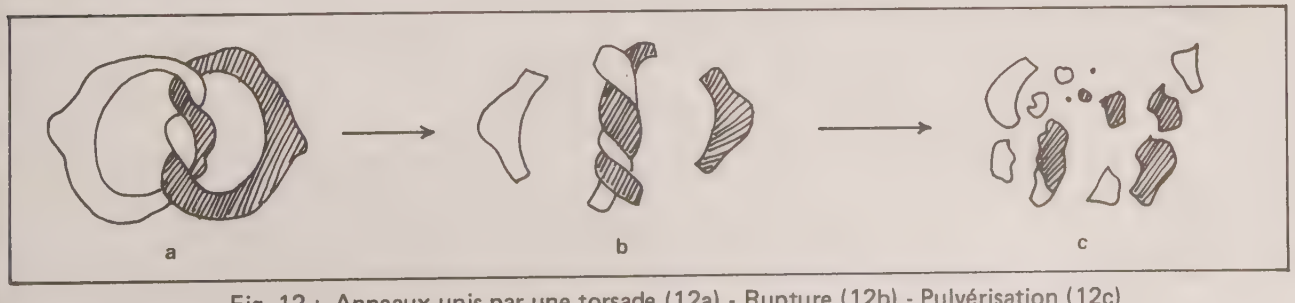


Fig 12 : Anneaux unis par une torsade (12a) - Rupture (12b) - Pulvérisation (12c)

(Fig. 9-10-11 : d'après LEJEUNE J. - Ann. Génét., vol 11, no 2, 1968)

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATION PERSONNELLE

Régine est née le 6-7-1965 au terme d'une grossesse de 41 semaines. Le poids de naissance est de 3 kg. Les mensurations de l'enfant n'ont pas été réalisées, mais la petite taille a été remarquée.

— Le père et la mère, non consanguins et en bonne santé sont âgés respectivement de 38 et 25 ans.
Aucune malformation, maladie ou arriération mentale n'est retrouvée dans la famille.

— Régine est la deuxième des 3 enfants de la famille. Ses deux frères l'un né le 27 mai 1962, l'autre le 30 janvier 1969, sont normaux.

— La mère n'a jamais eu d'avortement.

— La grossesse s'est déroulée sans autre complication que la survenue au deuxième mois de pertes sanglantes de faible importance. Il n'y a pas eu d'infection, d'exposition à des radiations, ni prise de médicaments.

L'accouchement s'est passé normalement (présentation de la face, cri immédiat).

I/ Le PHENOTYPE

La période néonatale est marquée par les faits suivants : l'enfant est molle pleure rarement, boit mal ses biberons. A 12 mois, le retard psycho-moteur est apparent : elle ne tient pas sa tête, ne gazouille pas.
Le 3-7-1968, à l'occasion d'une rougeole, Régine âgée de 3 ans, est hospitalisée en clinique médicale infantile, (Service du Pr Alison) afin de préciser le retard psychomoteur. A partir de cette époque, elle séjourne dans des institutions pour handicapés mentaux : Chateau de Montford (Dr Franc) jusqu'en août 1970, puis institut Médico-éducatif du Lac de Dijon, (Service du Dr Veynante), enfin depuis avril 1974, hôpital de Vitteaux. Deux autres hospitalisations en clinique médicale infantile ont lieu en juin 1969 et janvier 1972 pour un bilan complémentaire de l'arrièration mentale.

DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL

A 3 ans, le poids inférieur à la normale pour l'âge (-3DS) est situé dans les limites normales pour la taille de l'enfant. A 9 ans, il devient même excédentaire pour la taille. Le déficit statural, par contre, est très important et l'écart de la valeur moyenne, indique qu'il ne s'agit pas d'un simple retard statural, mais d'un véritable nanisme (puisque le retard dépasse -4DS et dans le mode d'expression en pourcentage, est supérieur à - 15 %). Le retard de croissance s'aggrave avec les années : il atteint - 33 %. (Tableau II)

TABLEAU II : DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL

AGE	POIDS	TAILLE	PERIMETRE CRANIEN
3 ans	9,200 kg — 2 % ou — 0,3 DS	75 cm — 19,3 % ou — 5,1 DS	?
4 ans moins 1 mois	9,570 kg — 9,7 % ou — 1 DS	80 cm — 20 % ou — 5,7 DS	46 cm — 3 DS
6 ans 1/2	12,330 kg + 0,5 % ou + 0,7 DS	87 cm — 25 % ou — 6,2 DS	48,5 cm — 1,7 DS
9 ans et 4 mois	15,460 kg + 22 % ou + 2 DS	88 cm — 33 % ou — 7 DS	48,5 cm — 2,5 DS

Un morphogramme a été réalisé chez l'enfant âgée de 6 ans 1/2 : cette méthode exprime en pourcentage les écarts entre les mesures de l'enfant examinée et les mesures normales à un âge donné. (Tableaux III et IV)

TABLEAU III : MORPHOGRAMME

AGE 6 ans 1/2	Mensurations de l'enfant	Mensurations normales pour la taille
Poids	12,330 kg	12,250 kg
Taille	87 cm	116 cm (normale pour l'âge de 6 ans 1/2)
Périmètre crânien	48,5 cm	48,4 cm
Périmètre thoracique	51 cm	49,4 cm
Périmètre abdominal	49 cm	47,5 cm
Diam. Diacromial / Diam. Di crête $\left(\frac{DA}{DC}\right)$	$\frac{21\text{ cm}}{13{,}5\text{ cm}} = 1{,}5$	1,42
Segment inférieur / Segment supérieur $\left(\frac{I}{S}\right)$	$\frac{34\text{ cm}}{53\text{ cm}} = 0{,}64$	0,71

Etant donnée la taille de l'enfant, le poids et la morphologie sont dans les limites normales ; par contre le rapport $\frac{I}{S}$ et la taille surtout, sont très en dessous des valeurs normales pour l'âge. I, c'est-à-dire la longueur des membres inférieurs est un peu inférieure à la normale pour la taille (N = 36 cm) ; S (Taille – I) est un peu supérieure (N = 51 cm)

MORPHOGRAMME

(Selon Lelong et Joseph)

NOM _____ Date de naissance : 6 7 1965

Date de l'examen _____ Age chronologique : 6 ans 1/2

Diagnostic _____ Age statural : 27 mois

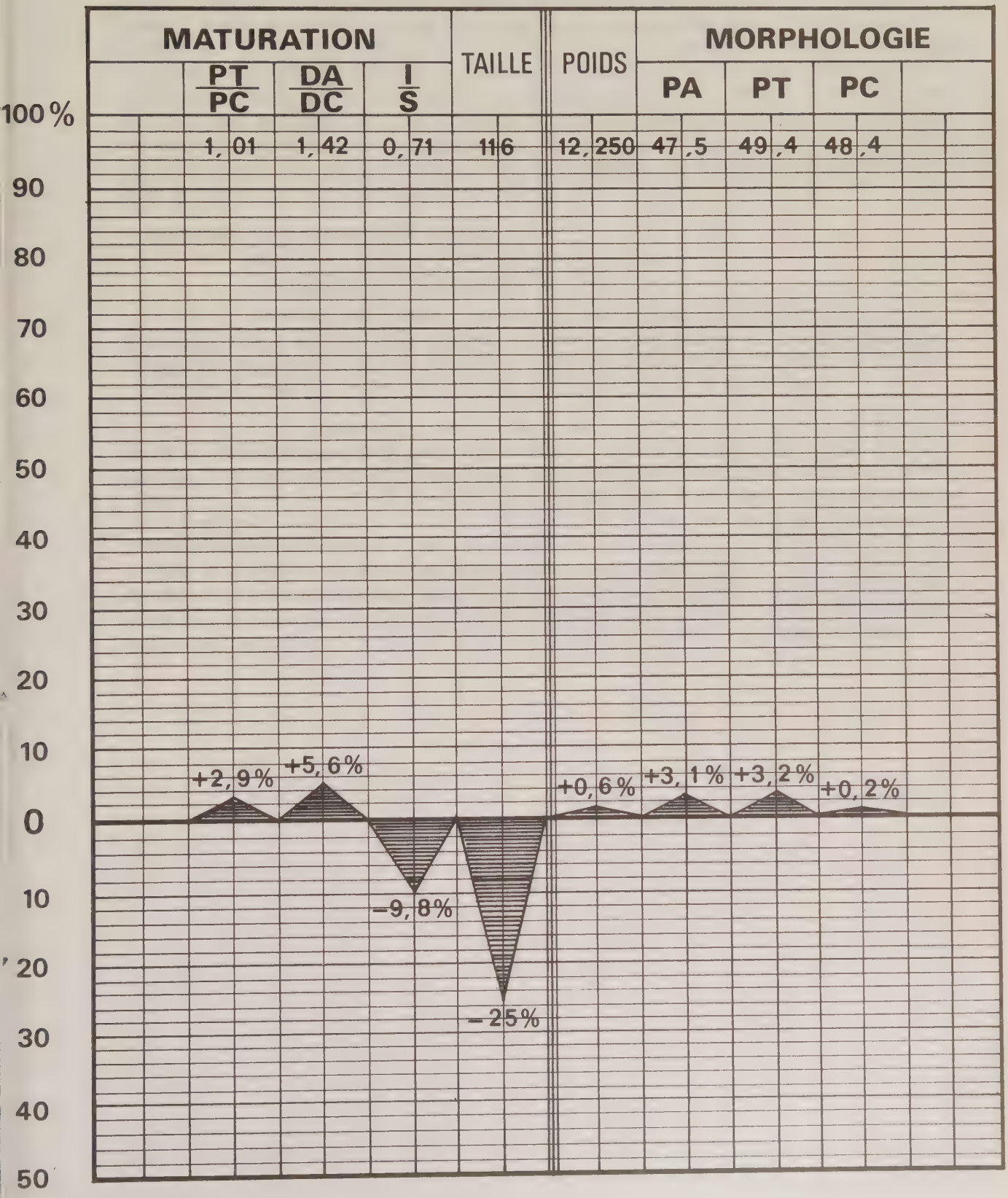


TABLEAU IV

DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

Le retard psycho-moteur est sévère. L'enfant sourit à 9 mois, tient sa tête à 2 ans. A l'âge de 3 ans, au cours d'un séjour hospitalier, elle manifeste certains tics tels que : s'arracher les cheveux, taper sa tête contre le bois du lit. A l'âge de 4 ans, à la suite d'un séjour en milieu spécialisé, elle a fait quelques progrès : elle boit à la timbale, comprend certaines interdictions telles que ne pas tirer la peau au coin de son œil, ne pas sonner et la trichotillomanie a disparu. Elle jase en permanence, et n'apporte pas beaucoup d'intérêt aux jouets placés à sa portée. L'âge de développement est de 7 mois et le QD = 14 (Brunet-Lézine), le plus gros retard portant sur le langage, alors que les épreuves posturales sont en progrès. A 6 ans et 9 mois, les résultats sont toujours peu homogènes. L'enfant progresse dans les épreuves posturales : se met debout seule et fait quelques pas en se tenant à la table (10-11 mois). Le langage progresse peu : elle vocalise quand on lui parle (4 mois). Elle tend les bras quand on s'approche d'elle, mais ne reconnaît pas ses parents. A 9 ans et 4 mois elle ne marche toujours pas, son langage n'a pas évolué au-delà d'un simple gazouillis, elle manifeste peu d'intérêt pour ce qui l'environne. D'une façon générale, le contact avec l'enfant est difficile à obtenir ; elle reste extrêmement passive.

SYNDROME DYSMORPHIQUE (Planche II)

a) anomalies cranio-faciales (Fig. 1-2)

A 6 ans 1/2, la microcéphalie n'est plus apparente. Le crâne haut et aplati d'avant en arrière, évoque la turricéphalie. Le diamètre longitudinal : 17 cm et le diamètre transversal : 14,5 cm donnent un indice céphalique horizontal égal à 85,2 (brachycéphalie). La face est allongée, les traits épais. Les cheveux s'implantent bas sur le front.

L'anomalie la plus marquante est un exorbitisme bilatéral, plus marqué à droite où de plus existe une ébauche d'épicanthus. L'inclinaison des fentes palpébrales est normale. Il n'y a pas d'hypertélorisme (espace intercaronculaire = 3,2 cm et espace interpupillaire = 6,5 cm), ni de ptosis. L'examen ophtalmologique (Pr Moreau) montre à droite des opacités cristalliniennes sous corticales antérieures et postérieures, une myopie d'environ 30 dioptries s'accompagnant d'une très importante choroidose. Le tonus est normal. A gauche, le globe oculaire est mou et un peu irrité. Il existe une cataracte plus ou moins récessive secondaire à un décollement rétinien qui n'existait pas lors du précédent examen à l'âge de 6 ans 1/2. La musculature extrinsèque est normale des deux côtés. Les orbites sont aplaties expliquant l'exorbitisme, et les globes un peu volumineux du fait d'une forte myopie.

La base du nez est élargie, la cloison nasale épaisse. Le nez droit se termine par une extrémité aussi large que la base.

Les oreilles sont un peu grandes, implantées normalement. La conque est profonde, l'anthélix saillant, le lobe petit, adhérent. A droite, l'ourlet de l'hélix s'interrompt au niveau de la bifurcation de l'anthélix.

La bouche est large, avec des lèvres charnues. Il existe une macroglossie globale qui conduit l'enfant à extraire la langue de sa bouche. Celle-ci apparait sur un tiers de sa longueur, ce qui donne un faciès élargi et un épaississement des lèvres.

Examen endo-buccal (Dr Legat, Dr Mathieu) : La macroglossie entraîne un prognathisme maxillaire supérieur, une proalvéolie incisive supérieure et inférieure, faisant apparaître le menton petit et en retrait alors que la mandibule est en place. Le palais est ogival, la luette bifide. Antérieurement il existe une béance de l'articulé dentaire. Les dents (sans dysplasie ni dyschromie) sont en avance : les canines et prémolaires en place sont celles d'une enfant de 10 ans 1/2 - 11 ans. Il y a par ailleurs une agénésie prémolaire gauche.

b) anomalies du tronc (Fig. 3)

Le cou est court, le thorax large. Le sternum est déformé en bréchet. Il existe une hyperlordose très accentuée de la colonne lombo-sacrée. Le bassin est étroit.

c) anomalies des membres (Fig. 4)

— Au niveau des membres supérieurs : l'espace articulaire du poignet apparaît allongé. Les paumes des mains sont longues par rapport aux doigts qui sont en flexion non fixée, l'index étant recouvert par les autres doigts. Les pouces sont implantés bas et en adduction. Les ongles sont normaux.

— au niveau des membres inférieurs : les pieds sont plats et en valgus (plus accentué à gauche). Il existe une syndactylie bilatérale partielle des deuxièmes et troisièmes orteils.

EXAMEN NEUROLOGIQUE (Planche II - Fig. 5)

Il existe une hypotonie majeure, généralisée, avec hyperlaxité ligamentaire. Les réflexes tendineux profonds sont vifs, le cutané plantaire est en flexion.

Les électroencéphalogrammes réalisés à l'âge de 4 ans et 6 ans 1/2 ne montrent pas d'anomalies significatives.

BILAN VISCERAL

a) examen cardio-vasculaire

Les pouls périphériques sont perçus. La tension artérielle humérale maximale est à 10 cm de mercure. L'auscultation cardiaque est normale.

ECG { axe QS à + 60°
bloc incomplet en V1
précordiales normales pour l'âge

Radiographie : cœur de volume normal. Aorte en position normale (après opacification barytée).

b) examen pulmonaire

Intradermoréaction à la tuberculine (10 U) = négative
radiographie : parenchyme normal.

c) examen génito-urinaire

Les organes génitaux externes sont infantiles.
Urographie intra-veineuse : clichés simples et tomographies ne montrent pas d'anomalie.

PLANCHE II

Fig. 1 : L'enfant âgée de 9 ans

Fig. 2 : L'enfant âgée de 9 ans

Fig. 3 : L'enfant âgée de 4 ans

Fig. 4 : L'enfant âgée de 9 ans

Fig. 5 . L'enfant âgée de 4 ans

EXAMEN RADIOLOGIQUE (Pr Mabille) (Planche III)

+ A l'âge de 3 ans et 1 mois, il permet de relever un certain nombre d'anomalies :

— le bassin ressemble à celui d'une maladie de Morquio. L'extrémité des fémurs n'est pas ossifiée mais le contour de l'os est régulier. Les ailes iliaques sont courtes presque aussi hautes que larges ; leur bord inférieur est convexe vers le bas. Les cavités acétabulaires sont agrandies. Les angles acétabulaires sont réduits alors que les angles iliaques sont ouverts. Les échancrures sciatiques sont raccourcies. La synchondrose pubienne est largement ouverte et les deux branches ilio et ischio-pubiennes sont superposées.

— Le rachis montre une lordose lombaire accusée avec un sacrum horizontalisé. Les corps vertébraux présentent un renflement de leur partie antérieure et ceci est net aussi bien à l'étage lombaire que dorsal ; ceux des vertébres cervicales sont un peu aplatis. Les pédicules sont de longueur normale mais un peu grêle. La distance interpédiculaire des vertébres lombaires va en s'élargissant normalement de haut en bas.

— Les côtes ont un aspect normal mais il en existe treize paires, la dernière étant de dimensions assez réduite. (Fig. 1)

— les os des membres sont assez grêles et faiblement minéralisés mais n'offrent pas d'anomalies particulières.

— aux mains, on retrouve cette gracilité particulière mais il existe en outre des pseudo-épiphyses bien marquées sur les premier et second métacarpiens.

— le crâne est sensiblement normal, le frontal et l'occipital un peu aplatis. La voûte n'est pas épaissie. Les sutures sont normales. La pneumatisation des sinus de la face est en rapport avec l'âge. L'index cranien de Cronqvist est égal à 52 ; l'angle basal est de 125°.

+ A l'âge de 9 ans et 5 mois, on retrouve les anomalies précédemment étudiées. Il existe en outre une déminéralisation des os notamment des os des membres inférieurs liée à l'immobilisation prolongée de l'enfant.

— le bassin demeure pratiquement inchangé : l'extrémité supérieure des fémurs est identique pratiquement non ossifiée, les ailes iliaques courtes et carrées, le sacrum vu en fuite ; une large disjonction pubienne demeure. (Fig. 1)

— au rachis, la lordose lombaire s'est agravée. Le bord antérieur des corps vertébraux demeure plus haut que le bord postérieur donnant à l'os sur le profil un aspect trapézoïdal à la vertèbre lombaire et un aspect renflé en massue à la vertèbre dorsale. Toutefois le corps des deux dernières dorsales et des deux premières lombaires s'est déformé : ils offrent un aspect arrondi et un peu irrégulier. Les vertèbres cervicales demeurent un peu aplaties. (Fig. 2)

— les mains et les poignets montrent une maturation osseuse globalement retardée (19 unités de maturation d'Oxford calculée selon la méthode de Sempe) (Tableau V) mais aussi des anomalies qualitatives : les points répondant au grand os et à l'os crochu étant volumineux mais irréguliers alors que les autres points carpiens sont ou très réduits ou non apparus. (Fig. 3)

La gracilité des os longs se retrouve sur les petits os de la main (et du pied). L'extrémité proximale des métacarpiens a un aspect effilé. Les pseudo-épiphyses des 1er et 2ème métacarpiens persistent. (Fig. 3)

DERMATOGLYPHES

Les résultats sont montrés dans le tableau VI. Il existe à droite un pseudo-pli palmaire transverse, un triradius axial en position t ; à gauche il est en position t et t''. Dans les deux mains, l'indice de transversalité est très bas.

PLANCHE III

Fig 2 : Colonne vertébrale

Fig. 1 : Thorax et Bassin

Fig. 3 : Membres supérieurs

TABLEAU V : Analyse numérique de la maturation osseuse du poignet et de la main

(cotation selon la méthode d'Acheson revue par Sempé en "unités de maturation d'Oxford" et comparaison des âges osseux (Ao), statural (As), et chronologique (Ac).

AGE chronologique	3 ans (36 mois)	7 ans moins 3 mois (81 mois)	9 ans et 5 mois (113 mois)
(01 – 07) OS du Carpe	3	6	9
(09 – 10) Radius et Cubitus	1	3	4
(11 – 13) Pouce	2,20	2,20	2,20
(14 – 26) Métacarpiens	0,80	0,80	0,80
(15 – 27) 1ères Phalanges	1	1	1
(16 – 28) 2èmes Phalanges	0,75	1	1
(17 – 29) 3èmes Phalanges	0,50	1	1
Total selon Acheson Age osseux (Ao) Ecart (∇o)	9,25 18 mois 1/2 – 2,1 ∇	15 38 mois – 4,6 ∇	19 51 mois – 13 ∇
Taille Age statural ∇T	75 14 mois – 5,1 ∇	88 29 mois – 6,3 ∇	88 29 mois – 8,5 ∇
Conclusion	AS < AO < AC	AS < AO < AC	AS < AO < AC

TABLEAU VI – Dermatoglyphes

	Triradius axial	Triradius sous digitaux a b c d IT	Pelotes 7 9 11	Figure Hypothénar Thénar	Plis de flexion	Figures digitales I II III IV V
Droite	t 11 t'' 9	1 3 4 7 15	+ – –	T –	N	T BC BC BC BC
Gauche	t 11	1 3 3 7 14	+ – –	– –	PPT	T BC BC BC BC

IT Indice de transversalité
N Normaux
PPT Pseudo pli palmaire transverse
T Tourbillon
BC Boucle cubitale

EXAMENS BIOLOGIQUES

Ont été effectués :

- hématologie de routine (numération, formule des éléments sanguins plaquettes, crase sanguine)
- dosages biochimiques sanguins : urée, glucose, calcium, phosphore, cholestérol, lipides totaux, phospholipides, acides gras estérifiés, transaminases (SGOT, SGPT, LDH), phosphatase alcaline, aldolase, créatine-phosphokinase, acide urique.
- dosages biochimiques urinaires : azote aminé, acide urique, créatinine, 17 cétostéroides, 17OH corticostéroides.
- Iode protidique, lipidogramme, électrophorése, immunoélectrophorèse des protéines sériques.
- Chromatographie des acides aminés sanguins (Pr COLOBERT, Faculté de médecine de Lyon)
- Screening (sur 23 heures) dans les urines
  Signifiant littéralement "passage au crible", un screening comporte une batterie de tests ayant pour but de détecter les différentes amino-acidopathies, les mucopolysaccharidoses et certaines dysglucidoses susceptibles d'entraîner une arriération mentale.
  - . test de dépistage d'une melliturie (technique de Benedict)
  - . test de dépistage d'une mucopolysaccharidurie (test au cétavlon)
  - . recherche d'acides - cétoniques urinaires par le test à la 2-4 D N P H
  - . recherche d'acide phénylpyruvique dans les urines (test au phénistix)
  - . recherche d'une homocystinurie ou cystinurie anormale par le test de Brand
- phosphatases alcalines leucocytaires
  Score à 94 (N : 20 à 100)

Tous ces examens sont normaux, excepté l'immunoélectrophorèse (Pr Padieu) qui montre à deux reprises (examens réalisés à 6 ans 1/2 et 9 ans 4 mois) une augmentation modérée des IgM.

- Les groupes sanguins, marqueurs proteiques et enzymatiques (Pr Salmon, Centre départemental de transfusion sanguine, Paris) effectués le 10-3-1972, ne montrent aucune anomalie de transmission (Tableau VII). Les locus Gc, Hp, C3, ne sont pas situés sur les fragments chromosomiques délétés, puisque le proposant est hétérozygote pour ces trois systèmes. Il n'a pas été vérifié que les caractères pour lesquels l'enfant est homozygote (AK, PGM, PGM, ADA, 6PGD) sont effectivement en double dose.

Tableau VII - Groupes sanguins, marqueurs protéiques et enzymatiques - Proposante et parents

Père	Mère	Régine
A1	A1	A1
M N Ss Mi (a –) Mg –	M N Ss Mi (a –) Mg –	M S S Mi (a –) Mg –
P2	P1	P1
CcDee è + Cw	CcDee è + Cw	CcDee è + Cw
K– K+Kp (a – b +)	K – K + Kp (a – b +)	K – k +Kp (a – b +)
Lu (a – b +)	Lu (a – b +)	Lu (a – b +)
Gm – 1, – 2, 4, 5, 10, 14	Gm – 1, – 2, 4, 5, 10, 14	Gm –1, –2, 4, 5, 10, 14
Gc 2 – 1	Gc 1 – 1	Gc 2 – 1
Hp 2 – 1	Hp 1 – 1	Hp 2 – 1
C3 2 – 1	C3 2 – 1	C3 2 – 1
PAc A – B	PAc B	PAc B
PGM1 1 – 1	PGM1 2 – 1	PGM1 1 – 1
PGM2 1–1	PGM2 2 – 1	PGM2 1 – 1
AK 1 – 1	AK 1 – 1	AK 1 – 1
ADA 1 – 1	ADA 1 – 1	ADA 1 – 1
6 PGD 1 – 1	6 PGD 1 – 1	6 PGD 1 – 1

II L'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE

Le caryotype a été établi à partir de 3 cultures de cellules sanguines (Août 1968 à l'institut Pasteur de LYON, (Dr C. LAURENT), juillet 1973 et septembre 1974 à DIJON (Laboratoire de cytogénétique, Dr C. TURC, C.H.R. Dijon)
Un total de 156 métaphases ont été examinées.
Un chromosome du groupe G (chromosomes 21 et 22) est remplacé par un anneau dans 95 % des cellules (149 cellules). L'anneau est absent dans les 5 % restantes (7 cellules). Il existe donc une mosaique : 46,XX,rG/ 45,XX,–G.

Aucune mitose ne contient 2 anneaux. Le reste du caryotype est normal.

La dénaturation thermique selon DUTRILLAUX (Bandes R) et le marquage Trypsine- Giemsa, selon une légère modification de la technique de M. SEABRIGHT (Bandes G) permettent d'identifier sans ambiguité l'anneau comme un chromosome 22, r (22), puisqu'il existe deux chromosomes 21 et seulement un chromosome 22. (figures 1 et 2)

Le caryotype est donc : 46,XX,r (22) / 45,XX, –22 , avec une très large majorité de cellules à 46 chromosomes.

Morphologie de l'anneau

– Le plus fréquemment est observé un anneau de petite taille dont le diamètre correspond à la moitié environ des bras longs du 22 (figures 3a et 3c). Il est alors monocentrique comme le montre la coloration de l'hétérochromatine selon la technique d'A. CHANDLEY (Bandes C) : un unique bloc hétérochromatique apparait coloré en noir (figure 3f).

– 6 cellules contiennent un anneau plus grand, de taille double par rapport au précédent (figures 3b et 3d). Ces grands anneaux sont dicentriques, avec deux blocs noirs diamétralement opposés, après coloration de l'hétérochromatine (figure 3g).

– Deux fois a été observée une pulvérisation de l'anneau dicentrique. (fig. 3e et 3h).

Essai de localisation des points de cassure au niveau du bras court et du bras long du chromosome 22

Deux photographies de l'anneau en bandes R et G (Fig. 33) semblent montrer que le point de cassure se situe au niveau des bandes 22p11 près du centromère sur le bras court, et à la limite des bandes q12 et q 13 sur le bras long, soit, selon la nomenclature de la conférence de Paris, au niveau de la bande 22q 13.

En effet, l'examen en bandes R de l'anneau (Fig.33) montre la persistance d'une bande noire qui pourrait être la bande q 11. D'autre part, l'examen en bandes G, montre une bande noire qui pourrait être la bande q12. Seule la bande q 13 (bande sombre en bandes R, bande claire en bandes G) est absente.

Nous émettons donc l'hypothèse que la formule chromosomique de notre malade pourrait s'écrire, selon la nomenclature de Paris :

46,XX,r(22) (p 11 q 13) / 45,XX,–22

la deuxième parenthèse de la formule signifiant, que l'anneau 22 s'est constitué après cassures sur les bras courts au niveau de la bande p 11 et sur les bras longs au niveau de la bande q 13.

La chromatine sexuelle est positive

Les caryotypes des parents sont normaux. Ceux des deux frères n'ont pas été étudiés.

FIGURE 1

CARYOTYPE DE L'ENFANT
DENATURATION THERMIQUE (bandes R)

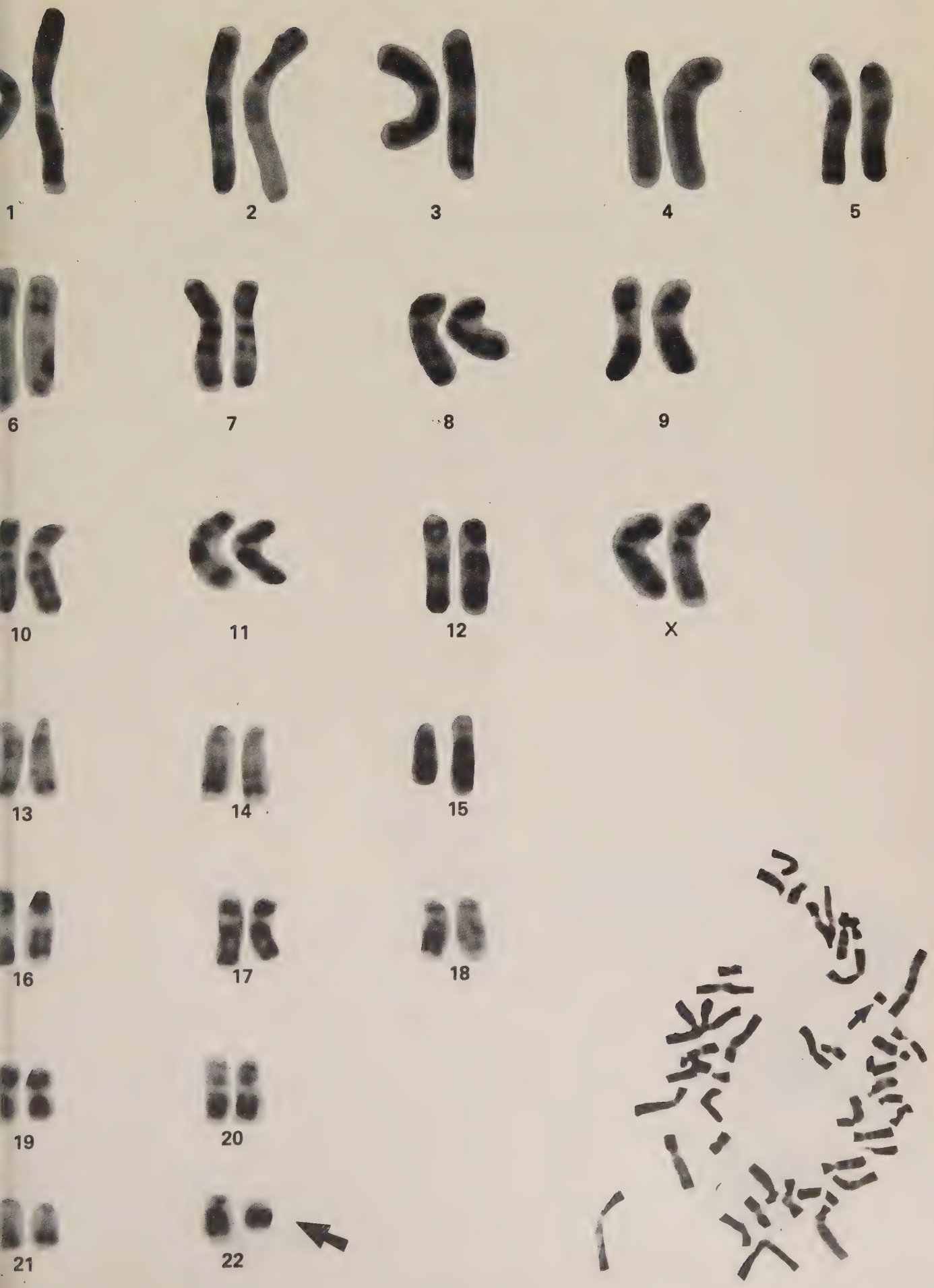


FIGURE 2
CARYOTYPE DE L'ENFANT
MARQUAGE TRYPSINE-GIEMSA (bandes G)

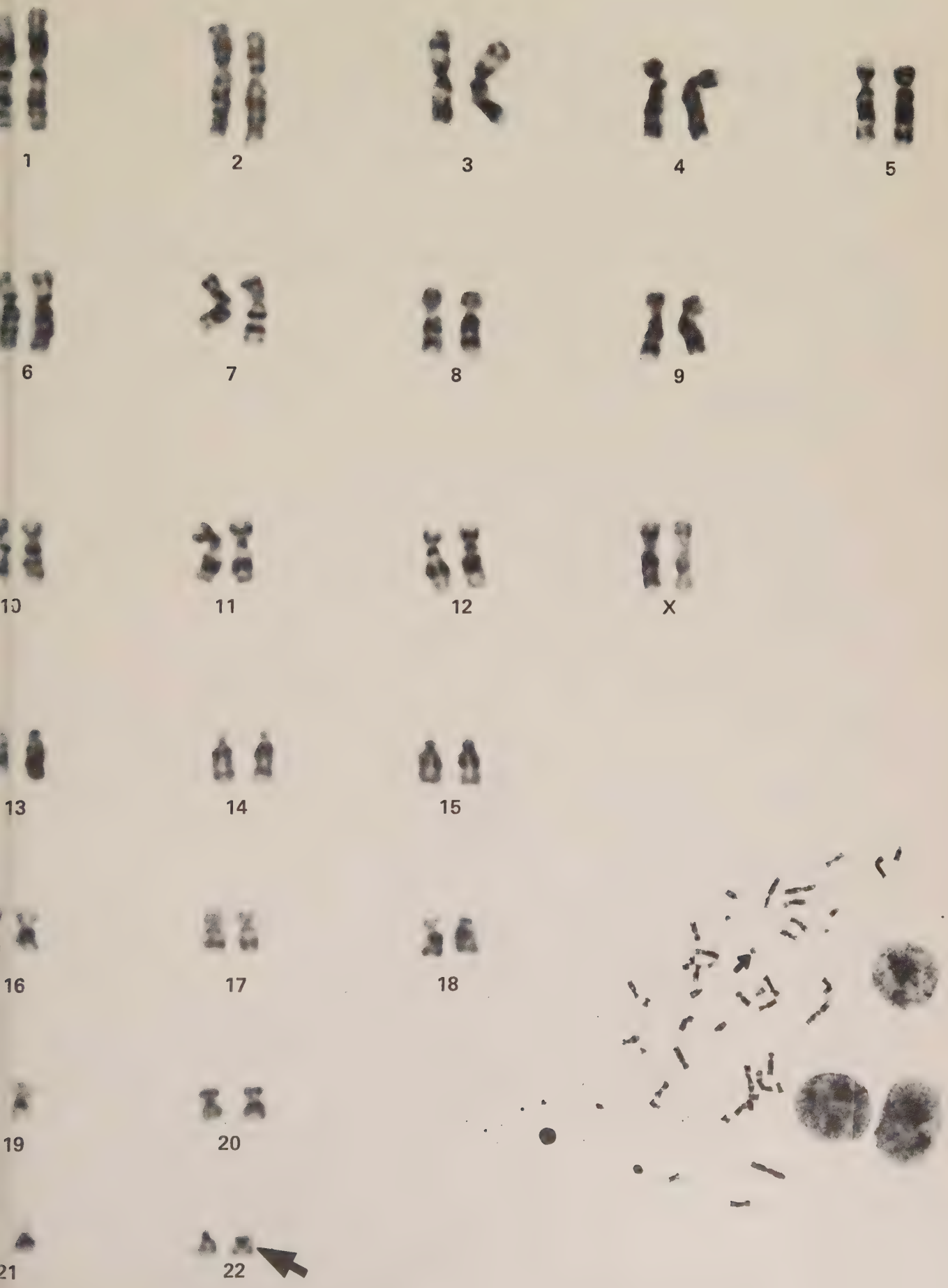
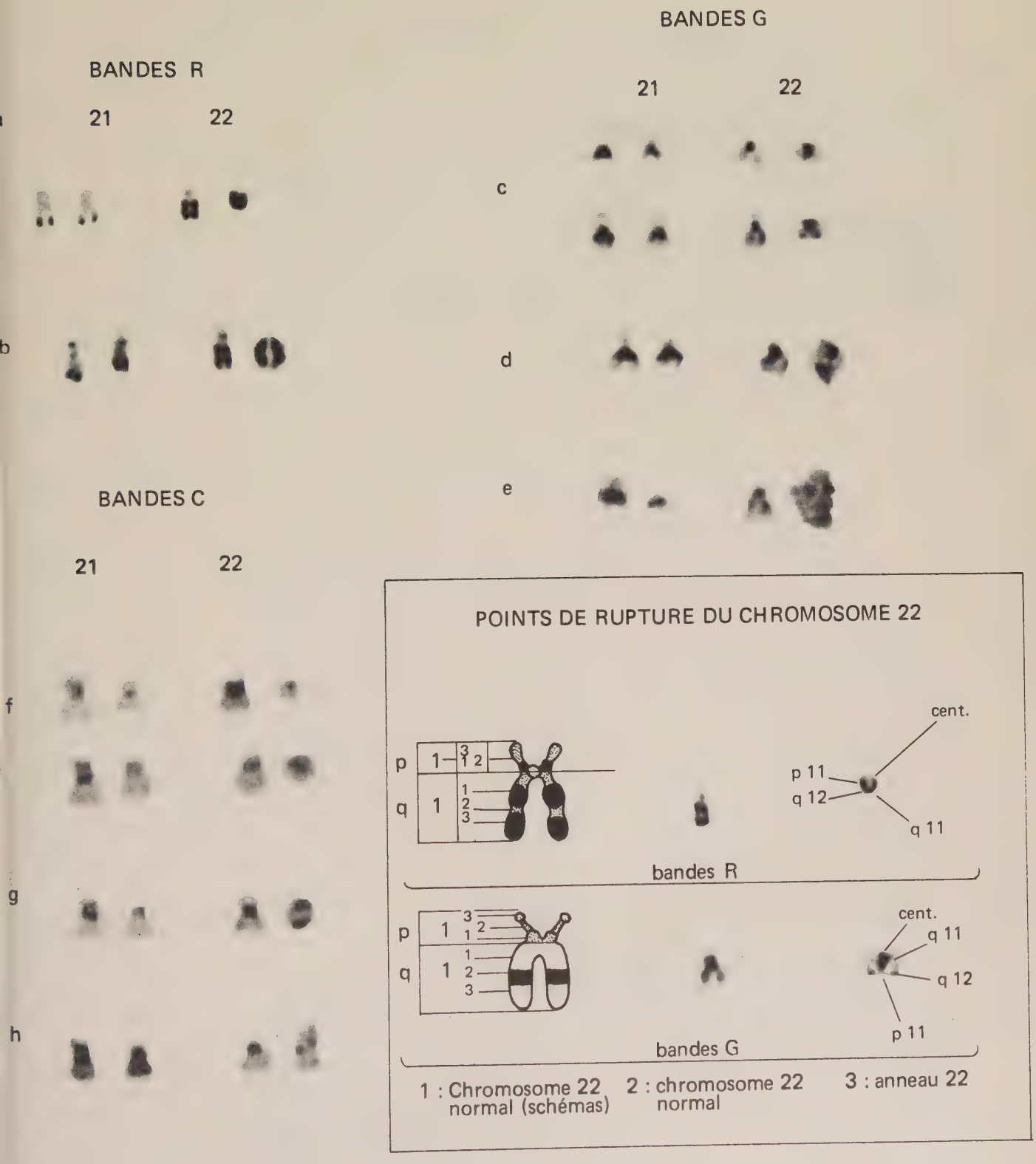


FIGURE 3
MONTAGE DES PAIRES 21-22



TROISIEME PARTIE

LES DONNEES DE LA LITTERATURE

INTRODUCTION

La comparaison de notre observation avec les autres cas de chromosome 22 en anneau publiés jusqu'à présent dans la littérature, conduit à deux types de problèmes :

I/ Celui de comparer les anomalies dues à notre chromosome en anneau, à toutes celles qui se rapportent aux délétions des mêmes segments chromosomiques, c'est-à-dire :

- non seulement aux autres observations de chromosome 22 en anneau
- mais également aux observations de monosomies 22 partielles, soit :
  - délétion du bras court
  - délétion du bras long
  - isochromosome
- et aux observations de monosomie 22 complète

D'emblée, nous éliminerons la DELETION DES BRAS COURTS, qui est sans conséquence sur le phénotype.
Précisons au préalable qu'au cours des nombreuses observations de délétion du bras court rapportées, la distinction entre chromosome 21 et 22 n'a jamais été faite ; c'est pourquoi, nous parlerons de "délétion du bras court d'un chromosome du groupe G".

Cette délétion des bras courts fut d'abord découverte :

- chez deux sœurs atteintes de leucémie lymphoide chronique. Elle avait reçu l'appellation de "christchurch chromosome" (ch1) (GUNZ (143)) et l'hypothèse avait été émise d'une anomalie acquise spécifique de la LLC, puis rapidement abandonnée. En effet, trois membres de la famille en bonne santé, avaient le même chromosome anormal et les études d'autres familles, dont un membre était atteint de leucémie lymphoide chronique, ne montraient pas l'anomalie chromosomique (FITZGERALD 1966 (106) ; COURT-BROWN (61)).

Elle fut ensuite observée dans de nombreuses maladies :

- chez une fillette avec anomalie pulmonaire et retard de croissance et chez son père phénotypiquement normal (MIGEON (206)).
- chez un patient avec dystrophie myotonique (MUTTON) (223)
- chez deux sœurs avec malformations congénitales importantes de même que chez leur mère et leur grand-mère, toutes deux normales (PFEIFFER (253))
- chez un patient avec syndrôme d'Albright (SUBRT et BRYCHNAC (304)).
- chez un garçon atteint de nanisme et pseudoachondroplasie et chez sa mère normale (NEU (228)).
- chez un garçon atteint de trisomie 21 et d'autres membres de la famille phénotypiquement normaux, (SHAW 1962 (289)).

Dans d'autres cas semblables (NEU (228) ; JUBERG (170)).

- chez un sujet avec quelques signes du syndrôme de Turner, et d'autres membres de sa famille phénotypiquement normaux (ABBOTT (1)).
- chez une jeune fille de 16 ans atteinte de pycnodysostose. La délétion est également retrouvée chez le père, le frère, la sœur du proposant, ainsi que chez le grand-père et un oncle paternels, tous phénotypiquement normaux (ELMORE (91)).
- chez deux frères atteints de craniosténose et leur père normal (NANCE (225))
- chez un enfant avec leucémie aigue (GOH (134)).
- chez un sujet atteint de trisomie 21 (KELCH (173))

Selon une étude de JUBERG (170)11 familles étudiées sur deux générations parmi les cas précédents, montrent 43 personnes avec un chromosome Gp– dont 15 seulement ont des anomalies physiques.

Ainsi, les sujets porteurs de délétion du bras court, sont :

soit phénotypiquement normaux
soit atteints d'anomalies cliniques très variées

d'où l'hypothèse émise par certains auteurs (MIGEON (206) ; KELCH (173), que la délétion du bras court dans le groupe G, n'a pas de relation avec la maladie ou les anomalies cliniques décrites qui l'accompagnent. PATAU (244) pense que la variation des bras courts des petits

acrocentriques est si commune qu'elle constitue un polymorphisme chromosomique. Cependant, COURT-BROWN (62) n'observe pas de délétion apparemment complète du bras court dans le groupe G, chez 438 hommes et femmes choisis au hasard. L'hypothèse du chromosome Gp−, considéré comme un "variant" morphologique est confirmée par la translocation robertsonnienne. En effet, les sujets porteurs de translocation entre chromosomes D et G n'ont jamais d'anomalies phénotypiques pouvant résulter de la perte évidente des satellites et des bras courts des deux chromosomes inclus dans le réarrangement.

On en conclut donc, que les satellites, les bras courts, et les centromères des chromosomes satellisés sont génétiquement inertes ou contiennent si peu de matériel génétiquement actif, que leur perte n'a pas d'incidence sur le phénotype.

Les bras courts auraient en fait une constitution et un rôle très différents de ceux des bras longs, puisqu'ils participeraient à la formation de l'ARN ribosomal.
Ceci revient à dire, que les anomalies secondaires à un chromosome 22 (ou 21) en anneau, peuvent être assimilées à celles résultant de la délétion du bras long (délétion simple, isochromosome pour les bras courts) mais aussi à celles des monosomies totales de ces mêmes chromosomes.

2/ Le deuxième problème est de comparer des anomalies en relation avec le même chromosome.

Avant les bandes, il était impossible de distinguer les chromosomes 21 et 22. Aussi, toutes les anomalies "type délétion" étaient regroupées sous le titre "syndrôme de délétion G" et la seule façon de différencier une anomalie chromosomique 21 ou 22 était le tableau clinique. C'est ainsi que WARREN et RIMOIN (334) en 1970, après WELEBER (338) et REISMAN (261) ont démembré les deux syndromes de délétion G en :

- syndrôme I ou syndrôme de délétion 21
- syndrôme II ou syndrôme de délétion 22

Le problème est résolu depuis que les bandes permettent d'identifier le chromosome 22 parmi les 23 paires de chromosomes. Dès lors, la comparaison entre elles des observations de délétion 22, a pu se faire sans ambiguité et le démembrement du syndrôme de délétion G en deux syndrômes cliniquement distincts fut confirmé plus tard, en particulier par WARREN et RIMOIN (335) en 1973. Les auteurs reprenant deux cas étudiés auparavant, confirmaient grâce aux nouvelles techniques de marquage, leur appartenance respective aux chromosomes 21 et 22.

Cependant, si le syndrôme I (ch. 21), paraît homogène, le syndrôme II (ch.22) est moins bien délimité, car il semble qu'on y a rassemblé "tout ce qui n'était pas I". Et il apparait parfois difficile d'admettre, en l'absence des critères d'identification précis par les bandes, l'authenticité d'un syndrôme II, qui éventuellement pourrait être une "variante du syndrôme I' en raison des variations de l'anneau.

C'est pourquoi, il nous a semblé nécessaire de rapporter les données de la littérature concernant non seulement le chromosome 22, mais aussi le chromosome 21, afin de comparer notre observation avec l'ensemble des délétions G, 21 et 22.

CHAPITRE I

Le syndrôme I de délétion G ou syndrôme de délétion 21

EN 1964, LEJEUNE et ses Collaborateurs (184), les premiers, décrivent un enfant dont la plupart des symptômes sont opposés à ceux de la trisomie 21 ou mongolisme. De nombreuses observations vinrent s'ajouter à celle-ci, si bien qu'une nouvelle entité clinique était décrite, appelée : "contretype de la trisomie 21" ou "antimongolisme".

A cette entité clinique nouvelle, correspondait une entité cytogénétique : le chromosome en triple exemplaire étant par définition le 21 dans le mongolisme, le contretype était en conséquence lié à un 21 délété. (LEJEUNE (184), REISMAN (260)).

Concernant la délétion du chromosome 21, nous avons réuni

— 13 observations de chromosome en anneau (LEJEUNE (184), GERMAN (125), CHALLACOMBE (50), FUJITA (116), WARREN (334), ARMANDARES (5), NEVIN (231), PICCIANO (255), CRANDALL (65), SHIBATA (290), KUCEROVA (177), RICHMOND (271), SINGER (294) Tableau VIII

— 4 cas avec délétion partielle du bras long
(REISMAN (260), ENGEL (96), HINDLE (154), ENDO (95) Tableau IX

— 8 cas avec monosomie (THORBURN ET JOHNSON (315), HALL (149), GREENWOOD (135), EMBERGER (92), BOHM (37), GRIPENBERG (136), WEBER (336), MIKKELSEN (210) Tableau X.

La technique des bandes a permis d'identifier avec certitude le chromosome anormal, comme un 21 dans :

a) six observations parmi les treize cas avec anneau. Ce sont les cas de :

Warren, Armandares, Crandall } identifiés par les bandes Q

Les cas de Warren et Armandares avaient été identifiés en 1970 et 1971 d'après le seul phénotype. Leur étude en bandes Q, reprise un peu plus tard, par Warren lui-même en 1973 pour son propre cas et par Magenis (200) pour le cas d'Armandares confirma l'appartenance au no 21 du chromosome en anneau.

Shibata, Kucerova, Richmond } identifiés par les bandes G

b) trois observations parmi les huit cas de monosomie. Ce sont les cas de :

Weber, Gripenberg } identifiés par les bandes Q

Mikkelsen : identifié par les bandes Q et G

La variation de taille de l'anneau n'est signalée que quatre fois.

Certains auteurs (Reisman (260), Engel (96)), font remarquer que la distinction entre anneau et délétion simple est parfois difficile à faire sur leur seule morphologie ; l'hypothèse d'un anneau ne doit pas être exclue dans les cas de délétion décrits par ces auteurs

De même, dans le cas décrit par Hindle (154), l'anomalie chromosomique est imprécise : "délétion d'un petit acrocentrique du groupe G et le fragment résultant serait acentrique".

Ces observations ont pour caractéristiques essentielles :

1) Un poids de naissance inférieur à la normale (15 fois sur 19). On peut préciser qu'il est inférieur à la normale par rapport à la durée de gestation dans 12 cas.

2) Une mortalité fréquente au cours des premiers mois de la vie (6 fois sur 12).

3) La moyenne d'âge maternel à la naissance de l'enfant est de 25 ans, la moyenne d'âge paternel est de 30 ans.

4) Un PHENOTYPE commun qui se définit par les anomalies suivantes :
- retard mental, la plupart du temps associé à un retard moteur (22 fois sur 23).
- hypotrophie modérée ou importante (22 fois sur 23)
- hypertonie (16 fois sur 23)
- microcéphalie (11 fois sur 23)
- faciès particulier, avec :
  . obliquité des fentes palpébrales en bas et en dehors (obliquité "antimongoloide") (16 fois sur 23)
  . racine du nez proéminente (11 fois sur 23)
  . micrognathisme ou rétrognathisme (20 fois sur 23)
  . oreilles malformées (grandes, implantées bas le plus souvent) (19 fois sur 23)
- d'autres malformations importantes :
  . squelettiques, en particulier au niveau du bassin (coxa valga, augmentation de l'angle iliaque et acétabulaire) du thorax (13ème côte), du rachis dorso-lombaire (agénésie vertébrale totale ou partielle, scoliose), du crâne (asymétrie, scaphocéphalie, occiput proéminent), et un retard de l'âge osseux.
  . oculaires, dont les plus fréquentes sont :
blépharochalasis, cataracte, opacités cornéennes, microphtalmie (14 fois sur 23).
  . viscérales, dont :
    cardiopathie (11 fois sur 23)
    anomalies génitales (9 fois sur 23)
    hernie inguinale (6 fois, sur 23)
    anomalies rénales (4 fois sur 23)
    sténose du pylore (3 fois sur 23)

5) Des particularités dermatoglyphiques :
- triradius c absent quelquefois (8 fois sur 21)
- triradius axial en position t' le plus souvent (10 fois). Il est en position t 3 fois et t'' 1 fois.
- nombre élevé d'arches sur les doigts (5 fois sur 21)
- absence de figure hypothénarienne (dans tous les cas sauf un)

6) Des anomalies biologiques, inconstantes mais typiques :
- thrombocytopénie (5 fois sur 20)
- éosinophilie (2 fois sur 20)
- diminution des IgG (2 fois sur 12)
- augmentation du rapport $\frac{5\ HIA\ ac}{cynurénine}$ (1 fois)
- phosphatases alcalines leucocytaires élevées (2 fois)

La recherche d'antécédents pathologiques familiaux, d'irradiation et de prise médicamenteuse chez les parents, d'anomalies pendant la grossesse montre :
- dans le cas de Crandall (65), la prise de contraceptif par la mère jusqu'à la conception de l'enfant
- dans le cas de Singer (294), le caryotype anormal des parents (cassures des chromatides dans 15 % des cellules chez la mère et 35 % chez le père. La grand'mère maternelle a eu 11 avortements spontanés.
- dans le cas de Kucerova (177), 3 oncles maternels sont retardés mentaux
- dans le cas de Armandares (5), le père est diabétique.
- dans le cas de Mikkelsen (210) le père a contracté les oreillons 6 mois avant la conception.
- dans 3 cas la mère a eu un avortement spontané (5 ; 177 ; 96).

Ainsi défini, le "SYNDROME DELETION 21" apparait bien délimité. Il se caractérise par des anomalies typiques et nombreuses qui sont en contretype de celles observées dans le mongolisme.

Effectivement, si on met en parallèle les signes caractéristiques de la délétion 21 et ceux de la trisomie correspondante ou mongolisme, on observe des anomalies "inverses" (Tableau XI).

Dans l'ensemble, il est aisé de reconnaître dans chacune des observations précédentes, le syndrôme décrit. Certaines observations ont même une ressemblance frappante : ainsi les cas de Lejeune, Reisman, Challacombe, Hindle et Armandares. Cependant, d'autres observations sont moins typiques, soit du fait :

- d'un phénotype incomplet (Nevin, Picciano, Crandall, Endo, Gripenberg)
- ou d'anomalies inhabituelles, telles que :

hypotonie (Kucerova, Hall), hypertélorisme (Kucerova), obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors (Singer), pont nasal aplati (Shibata, Singer, Gripenberg), épicanthus (Crandall, Picciano, Richmond), pli palmaire unique (Picciano, Singer), oreille hypoplasique sans conduit auditif externe (Mikkelsen). Ces anomalies sont typiques du mongolisme, mais on trouve d'autres malformations telles que : sténose des choanes (Richmond), bec de lièvre (Endo et Fujita), ptose des paupières (Greenwood).

Plusieurs facteurs peuvent être responsables de ces anomalies s'écartant du phénotype habituel. Nous avons vu, au chapitre de Cytogénétique, les facteurs susceptibles de modifier l'expression du phénotype, selon que l'aberration chromosomique est une délétion simple ou un anneau. Dans le cas présent, nous constatons :

1/ un mosaicisme fréquent, qu'il s'agisse d'observations avec anneau, délétion simple ou monosomie. Ses variétés d'expression sont nombreuses. Ainsi, dans les observations avec anneau, on trouve à côté du clone cellulaire contenant 46 chromosomes avec anneau, soit un clone cellulaire normal (271) soit un clone cellulaire à 45 chromosomes sans l'anneau (184, 50, 231). Dans les observations de monosomie : à côté du "clone monosomie 21", on trouve soit un clone cellulaire normal (135), soit un clone cellulaire à 46 chromosomes avec isochromosome pour les bras courts d'un 21 (92), soit un clone cellulaire à 46 chromosomes avec délétion partielle du bras long d'un 21 (210). Dans une observation (336), la monosomie 21 n'est retrouvée que dans les cellules de la peau et une monosomie X est observée dans les cellules sanguines.

2/ une variation de taille de l'anneau, qui pourrait expliquer les signes à la fois de trisomie et monosomie 21 partielles, dans les cas de Picciano, Singer et Shibata.

3/ une autre raison serait à l'origine des variations du phénotype : le diagnostic erroné ou imprécis de l'anomalie chromosomique.

Il convient d'être particulièrement circonspect dans l'interprétation des signes cliniques, surtout dans les cas où ceux-ci s'éloignent du phénotype attendu. Des réarrangements chromosomiques minimes, ont en effet pu passer inaperçus. Ainsi, par exemple, les observations de :

- WYANDT (342) : le caryotype d'une fillette de 5 ans montre une apparente monosomie G (45,XX,−21). Les méthodes de fluorescence ont montré que l'apparente monosomie 21 résultait d'une translocation de novo : 18/21. Le phénotype est dominé par la délétion 18q- .
- RETHORE (263) découvre un caryotype de formule :

45,XX,−21 chez une fille dont le phénotype n'évoque pas la monosomie 21. La dénaturation thermique ménagée montre la translocation de l'extrémité distale du bras long du 21 sur l'extrémité distale du bras court du 9. Le sujet est donc monosomique pour les régions juxta-centromériques d'un chromosome 21.

- DUTRILLAUX (88) : La partie distale du 21 manquant est portée par le bras long du 4. La patiente est donc monosomique pour la région juxta-centromérique du 21 et peut-être pour la région télomérique du bras long du 4 (bandes R).

En effet, dans ces observations, grâce aux bandes, il a été possible :

- d'une part, de rectifier le diagnostic de "monosomie 21 complète", puisque, dans chacun de ces cas, une partie du chromosome 21 "absent" est transloquée sur un autre chromosome, lui-même délété partiellement. La monosomie 21 apparemment complète, est donc en fait, une monosomie 21 partielle.

- d'autre part, de préciser que la partie du chromosome 21 manquante, n'est pas l'extrémité distale du bras long, mais la région juxta-centromérique, d'où les phénotypes observés différents de l'antimongolisme (phénotypes résultant de la délétion juxta-centromèrique du chromosome 21 et de la délétion partielle de l'autosome impliqué dans la translocation).

Ainsi, on peut mettre en doute le diagnostic de "monosomie 21 apparemment complète", dans les observations de Thorburn et Johnson, Hall et Gripenberg, cette dernière seulement, ayant bénéficié d'une étude par les bandes Q. Ceci confirmerait l'hypothèse émise par ces auteurs, d'une translocation ou d'une mosaique non mise en évidence.
En effet', d'une part, la monosomie autosomique a toujours été, par expérience, considérée comme léthale, et d'autre part, il est difficile d'expliquer le phénotype peu perturbé en présence d'une telle délétion dans le cas de Gripenberg.

Tableau XI - Signes cliniques en contretype du syndrôme délétion 21 et trisomie 21

TRISOMIE 21	DELETION 21
hypotonie	hypertonie
Fentes palpébrales obliques en haut et en dehors	Fentes palpébrales obliques en bas et en dehors
Taches de Brushfield	Persitance de la membrane pupillaire
Petite taille du pavillon des oreilles	Grande taille du pavillon des oreilles
Conduit auditif externe étroit	Conduit auditif externe large
Aplasie de la racine du nez	Saillie de la racine du nez
Diminution de l'angle iliaque et acétabulaire	Augmentation de l'angle iliaque et acétabulaire
Triradius axial t''	Triradius axial t'
Hypergammaglobulinémie	Hypogammaglobulinémie
Taux normal ou abaissé des éosinophiles	Augmentation du taux des éosinophiles
Elimination urinaire des métabolites du tryptophane diminuée	Elimination urinaire des métabolites du tryptophane augmentée.

TABLEAU VIII : ANNEAU21*

	LEJEUNE	GERMAN et PENROSE	CHALLACOMBE	SINGER	WARREN et RIMOIN
AGE	mort à 7 mois 1/2	8 ans	mort à 4 mois	?	2 ans
POIDS de NAISSANCE	(38 semaines) 2,100 kg	?	(41 semaines) 2,069 kg		?
AGE des PARENTS	P : (28) M : (27)	?	P : (40) M : (24)	M (19) P (21)	?
SNC	Retard mental Hypertonie Microcéphalie	Léger retard mental Hypertonie	Retard mental Hypertonie Mécrocéphalie	Retard mental Hypertonie ± Mycrocéphalie Réflexes archaïques ±	Retard mental Hypertonie Microcéphalie
HYPOTROPHIE	+	+	+	+	+
YEUX	Fentes palpébrales en bas et en dehors. Blépharochalasis externe - Persistance de la membrane pupillaire	Fentes palpébrales en bas et en dehors	Fentes palpébrales en bas et en dehors. Opacités cornéennes bilatérales. Cataracte gauche	Fentes palpébrales en haut et en dehors. Hypotélorisme	Fentes palpébrales en bas et en dehors.
OREILLES	Grandes avec CAE large	?	rondes, implantées bas	grandes, implantées bas. Appendice préauriculaire gauche.	malformées implantées bas
NEZ	Pont nasal proéminent	Pont nasal proéminent	Pont nasal proéminent	Pont nasal aplati	Pont nasal proéminent
MAXILLAIRES	Micro et rétrognathisme	Rétrognathisme	Micrognathisme	Rétrognathisme ±	Micrognathisme
SYSTEME C-V	soufle systolique	?	soufle systolique	—	—
SYSTEME G-I	sténose du pylore	?	sténose du pylore	—	—
SYSTEME G-U	Hypospadias	?	Hypospadias Cryptorchidie	—	Hypospadias
HERNIE	+ (inguinale)	?	+(inguinale D)	—	+(inguinale)
SQUELETTE	13ème côte ↗ angles iliaque et acétabulaire index iliaque : 90°	Tête étroite	Scaphocéphalie	Occiput aplati voûte palatine ogivale. Index iliaque : 67° Le II orteil recouvre le I des deux côtés.	?

* L'observation de Fujita ne figure pas dans le tableau.

TABLEAU IX : DELETION 21

ARMANDARES et MAGENIS	NEVIN	PICCIANO	CRANDALL	SHIBATA	RICHMOND	KUCEROVA	REISMAN	ENGEL	HINDLE	ENDO
3 ans	Morte à 4 ans 4 mois	?	?	7 mois	3 ans	?	mort à 8 mois	12 ans	20 mois	4 ans
2,260 kg	(38 semaines) 2,818 kg	(42 semaines) 3 kg	2,353 kg	3,190 kg	(41 semaines) 2,098 kg	(à terme) 2,340 kg	(à terme) 2 009 kg	?	2,150 kg	(à terme) 2,430 kg
P (47) M : (45)	P (24) M : (22)	P : ? M : (24)	P : ? M : (20)	P : (34) M (32)	P : (31) M : (29)	P (24) M (19)	P (23(M : 18)	?	P : (?) M : (43)	P (27) M (25)
Retard mental Hypertonie Microcéphalie Convulsions	Retard mental	Retard mental Microcéphalie Nystagmux	Retard mental léger Hypertonie	Léger retard mental Hypertonie	Retard mental ± Hypertonie +++ Microcéphalie	Retard mental Hypotonie Microcéphalie	Retard mental Hypertonie Microcéphalie	Retard mental +++ Hypertonie des MI	Retard mental Hypertonie Microcéphalie	Retard mental Convulsions
+	+ +	+	+	±	+	+	+	–	+	?
Fentes palpébrales en bas et en dehors Hypotélorisme	Fentes palpébrales en bas et en dehors ±	épicanthus yeux petits strabisme	épicanthus Légère microphtalmie	Fentes palpébrales en bas et en dehors Strabisme convergent	épicanthus kératite bilatérale	Fentes palpébrales en bas et en dehors Hypertélorisme Cataracte bilatérale	Fentes palpébrales en bas et en dehors Cataracte bilatérale	Hypertélorisme Absence de pigmentation de la rétine et choroide	Fentes palpébrales en bas et en dehors	Microphtalmie Cataracte bilatérale
grandes Hélix hypoplasique CAE large	grandes implantées bas	?	anthélix proéminent	grandes Appendice préauriculaire G	–	—	grandes implantées bas Absence d'hélix à gauche	petites, en calice	implantées bas Hélix de l'OG déformé	implantées bas
Pont nasal proéminent	Pont nasal élargi, proéminent	?	Pont nasal élargi	Pont nasal aplati, élargi	Pont nasal aplati sténose choanes	—	Pont nasal proéminent	Pont nasal proéminent	Pont nasal proéminent	Pont nasal élargi
Micro et rétrognathisme	Micrognathisme	Micrognathisme	Micrognathisme	Rétrognathisme	Micrognathisme	Micrognathisme	Micro et rétrognathisme	Rétrognathisme	Micrognathisme	–
cardiopathie	—	cardiopathie	—	—	coarctation de l'aorte	soufle systolique	soufle systolique	Canal artériel	–	–
—	—	—	—	—	—	—	Sténose du pylore	—	Achalasie	–
Hypospadias cryptorchidie scrotum et pénis petits	—	Anomalie rénale	—	—	—	Anomalie rénale	Hypospadias Cryptorchidie Agénésie du rein G	Organes génitaux externes infantiles	Cryptorchidie Scrotum peu développé	Hypospadias Dysplasie scrotale
—	—	—	+ (inguinale)	—	—	—	—	—	—	+ (inguinale)
osteoporose thorax en entonnoir occiput proéminent AO ↘	Elargissement du crâne au niveau des pariétaux. Occiput aplati AO ↘	Tête triangulaire occiput large voûte palatine	Occiput proéminent. voûte palatine	Dysplasie de la hanche	voûte palatine	Sévères carries dentaires	Hémivertèbre sacrée voûte palatine	Scoliose lombaire cubitus valgus Thorax élargi et aplati 12ème côte G hypoplasique Processus alvéolaire antérieur proéminent	6 vertèbres lombaires 13 côtes des deux côtés	Pied bot bec de lièvre

	LEJEUNE	GERMAN et PENROSE	CHALLACOMBE	SINGER	WARREN et RIMOIN
MAINS	Koilonychie des deux index	?	Doigts fléchis Pouces implantés bas	–	?
DERMATOGLYPHES	crêtes hypermatures Triradius axial t' Triradius sous-digitaux très distaux. Absence du IV	10 arches sur les doigts Absence du triradius c. le b est très distal	6 BC, 2 BR, 2 T Triradius axial t Absence du triradius c des deux côtés Boucle cubitale palmaire	PPU des deux côtés Triradius axial t'	7 BC, 1 BR, 2 T Triradius axial t Triradius c et d absents. Triradius interdigital dans le IV espace. BR hypothénarienne
BIOLOGIE	Thrombocytopénie Eosinophilie PAL ↗ (?) ↘ IgG et IgA ↗ r. Acide 5 HIA - Cynurénine	?	Thrombocytopénie PAL : normales ↘ IgG ↗ 5 OH tryptamine	PAL : normales Groupes sanguins et marqueurs génétiques : RAS	?
CARYOTYPE	MOSAIQUE 278 cellules 45,XY,G– 260 cellules 46,XY,Gm (Gr)?	46,XX Gr Autoradiographie montre replication tardive de l'anneau	MOSAIQUE 1/3 cellules 45,XY,G– 2/3 cellules 46,XY,Gq– ou (Gr)	46,XY,Gr ;invB(p-q+) (100 cellules) Autoradiographie replication lente : Gr (21 ?) replication tardive : B (5 ?) Anneau varie de taille	46,XY,Gr Fluorescence Anneau : 21

ARMANDARES et MAGENIS	NEVIN	PICCIANO	CRANDALL	SHIBATA	RICHMOND	KUCEROVA	REISMAN	ENGEL	HINDLE	ENDO
–	?	?	?	?	–	–	Dystrophie des ongles	Arachnodactylie Clinodactylie des V doigts	–	–
4 BC 4T, 2A Triradius axial t Absence du triradius c	Absence du triradius c des deux côtés	Ligne simienne des deux côtés	3 BC, 2BR,5T Triradius axial t' Pas de figure hypothénarienne Triradius c normal	3 figures de transition Triradius axial t' Dysplasies plantaires 9 arches sur orteils	? Seraient normales	?	Triradius axial t'	Triradius axial t' Pas de figure hypothénarienne	6 arches sur les doigts. Triradius axial t' - Triradius c absent à G, remplacé par BC	6 T, 4 BC Triradius axial t'
Thrombocytopénie Eosinophilie	–	?	PAL un peu ↑ (?) Immunoglobulines normales	–	HbA2 ↘ 45 % HbF	–	Thrombocytopénie PAL normales Immunoélectrophorèse normale	Plaquettes normales PAL normales	Plaquettes et PAL normales Eosinophilie temporaire	Plaquettes normales Temps de coagulation ↘
MOSAIQUE 38 cellules 45,XY,G– 177 cellules 46,XY Gr Autoradiographie montre replication tardive de l'anneau Fluorescence Anneau : 21	40 cellules 46,XX,Gr 1 cellule : 45,XX G– Légère variation de taille de l'anneau	46,XX,Gr Légère variation de taille et de forme de l'anneau	46,XX,Gr (30 cellules) Petit anneau dans toutes les cellules Fluorescence Anneau : 21	MOSAIQUE 85 % cellules : 46,XX,Gr 15 % cellules : 45,XX,G– Variation de taille de l'anneau dans quelques cellules (grand anneau) Bandes G Anneau 21	MOSAIQUE 70 % cellules : 45,XX,G– 15 % cellules 46,XX Bandes G G– : 21 Peau 46,XX,Gr/46,XX	46 XX Gr Même taille et même forme de l'anneau Bandes G Anneau 21	46,XY,Gq – (95 % des 150 cellules) Pas de variation de taille de l'anneau	MOSAIQUE 78 cellules : 46,XX,(Bp–, Gq–) 6 cellules :45,XX,(Bp–Gq–)	45,XY,G– fragment acentrique	MOSAIQUE 45,XY,G–/46,XY, Gq– Dans 16 cellules à 45 chromosomes, 12 ont perdu le Gq– Pas de variation de taille

TABLEAU X : MONOSOMIE 21*

	THORBURN et JONHSON	HALL	EMBERGER	GREENWOOD	WEBER	GRIPENBERG	MIKKELSEN
AGE	Morte à 1 an	Mort à 1 mois	?	2 ans 10 mois	3 ans	18 mois	4 mois
POIDS DE NAISSANCE	?	(à terme) 2,660	(à terme) 1,940 kg	(à terme) 2 464 kg	(post-terme) 2,920 kg	(à terme) 2,350 kg	(39 semaines) 1,650 kg
AGE DES PARENTS	Père (30) Mère (18)	Père (32) Mère (30)	Père (27) Mère (21)	Père (31) Mère (30)	Père (24) Mère (21)	Père (25) Mère (22)	Père (36) Mère (31)
SNC	Retard psycho-moteur Hypertonie des MI	Hypotonie	Retard mental Hypertonie Microcéphalie	Retard mental Hypertonie Contracture en flexion des hanches	Retard mental Hypertonie Contractures en flexion	Retard mental ±	Retard mental
HYPOTROPHIE	+	+	+ + +	+ + +	+ +	±	+ + +
YEUX	Fente antimongoloide des paupières	Fentes palpébrales antimongoloides Blépharochalasis Pupilles excentrées	Blépharochalasis Yeux asymétriques Hypotélorisme	Fentes palpébrales antimongoloides Ptose des paupières Opacité cornéenne droite	Fentes palpébrales antimongoloides	Fentes palpébrales antimongoloides	Fentes palpébrales antimongoloides Blépharochalasis
OREILLES	Grandes, implantées bas	dysplasiques	grandes, implantées bas	grandes dysplasiques Apendices pré auriculaires	grandes	implantées bas	oreille droite hypoplasique sans conduit auditif externe oreille gauche grande, implan bas
NEZ	–	Pont nasal proéminent et élargi. Extrémité aplatie	–	Pont nasal élargi	un peu gros	Pont nasal aplati	nez élargi - pont nasal proéminent. Dépression sur l'arête nasale
MAXILLAIRES	Microrétrognathisme	Microrétrognathisme	–	–	Micrognathisme bouche ouverte	Micrognathisme	Microrétrognathisme
SYSTEME C-V	–	Cardiopathie congénitale complexe	–	cardiopathie congénitale	–	–	soufle systolique intense
SYSTEME G-I	–	–	–	–	Régurgitations fréquentes	–	achalasie
SYSTEME G-U	–	Scrotum dysplasique Testicule inguinal à droite Anomalie renale	–	–	–	–	–

*L'observation de BÖHM ne figure pas dans ce tableau

THORBURN et JONHSON	HALL	EMBERGER
–	+ (inguinale droite)	–
Occiput proéminent	13ème côte - Index iliaque ↗ Dysplasie 2e phalange des V doigts Insertion orteils irrégulière Pieds en varus équin Age osseux ↘	Scoliose lombaire Agénésie du sacrum Anomalie des vertèbres lombaires Coxa valga Anomalie de l'épiphyse supérieure du tibia Age osseux ↘
Pouces fléchis	Ongles hyperconvexes	Pouces implantés bas subluxés
Pli palmaire distal horizontal	normales	triradius axial t''
–	P.A.L. et thrombocytes normaux	–
45,xx,G– (23 cellules) 3 cellules à 44 chromosomes	45,xy,G– 180 cellules (sang) 135 cellules (peau)	MOSAIQUE 45,xx,G–/46,xxGpi 222 cellules à 45 chr. 218 cellules à 46 chr. (petit G : isochromosome) Thymidine tritiée : le G manquant est à replication tardive

GREENWOOD	WEBER	GRIPENBERG	MIKKELSEN
–	–	–	–
Scaphocéphalie voûte palatine Asymétrie du crane 13ème côte à droite Coxa valga Ostéoporose	Microcéphalie occiput aplati voûte palatine	Crâne asymétrique voûte palatine dysplasie des épaules tronc court luxation des hanches déviation des métacarpiens	13ème côte à gauche hémivertèbres (10ème et 11ème dorsales) pied gauche valgus
–	–	Doigts longs et fléchis	Mains et doigts fuselés Les 2 et 4 doigts recouvrent le 3 à droite ongles atrophiques
8 arches sur les doigts triradius axial t (g) absence du triradius a, b c, d présence d'un c'	Plis palmaires très marqués Triradius axial t' Position anormale des triradius c et d	–	?
Thrombocytopénie TS ↗	–	–	–
MOSAIQUE Sang 84 % cellules 45,xx,G 16 % cellules 46,xx Peau 98 % cellules 46,xx 2 % cellules 45,xx,G	MOSAIQUE Sang 45,x (autoradiographie) Peau 45,xx,–21 fluorescence double monosomie	45,xx,G– (410 cellules) Autoradiographie Fluorescence	MOSAIQUE Sang 47 cellules : 45,xx–21 11 cellules : 46,xx,21q– Peau 46 cellules : 46,xx,21q– 3 cellules : 45,xx,–21 Fluorescence Bandes G

CHAPITRE II

Le syndrôme II de délétion G ou syndrôme de délétion 22

En 1967, REISMAN (261), en 1968 WELEBER (338) et en 1970 WARREN et RIMOIN (334) décrivaient un nouveau syndrôme de délétion G, différent de l'antimongolisme, en rapport pensaient-ils, avec une délétion du chromosome 22. Le syndrôme "trisomie 22" étant inconnu, un ensemble d'anomalies nouvelles ne pouvait être attribué au chromosome 22 que par déduction.
Cette hypothèse fut confirmée un peu plus tard, lorsque le caryotype des deux observations de Weleber, de Warren et Rimoin, objet d'une nouvelle étude par la technique des bandes, montra un chromosome 22 en anneau.

A ces premiers cas, vinrent s'en ajouter d'autres qui, pour la plupart, ont bénéficié des nouvelles méthodes d'étude du caryotype.
Ainsi, ont été identifiées :

- 13 observations de chromosome 22 en anneau, dont onze précisées par marquage chromosomique
- 1 observation de délétion partielle du bras long, classée en 22 d'après le phénotype
- 1 observation de monosomie complète, étudiée par la technique des bandes

A/ LES OBSERVATIONS

OBSERVATIONS DE MONOSOMIES 22

22 identifié par	ANNEAU	DELETION PARTIELLE DU BRAS LONG	MONOSOMIE COMPLETE
PHENOTYPE	– TALVIK et MIKELSAAR 1969 (309) – PODUGOLNIKOVA et BLUMINA 1970 (256)	– REISMAN et Coll. 1967 (261)	
MARQUAGE CHROMOSOMIQUE	– WELEBER et Coll. (338) 1968 et MAGENIS et Coll. (200) 1972 – WARREN et RIMOIN (334) 1970 et WARREN et Coll. (335) 1973 – CHAUVEL et Coll. (54) 1972 et WARREN et Coll. (335) 1973 – CRANDALL et Coll. (2 cas) (65) 1972 – LINDENBAUM et Coll. (190) 1973 – NOEL (2 cas) (236) – NELSON (227) 1972 – STOLL et Coll. (303) 1973 – LARGET-PIET et Coll. (180) 1974		– DECICCO et Coll. 1973 (75)

La description des observations est reportée après le chapitre III dans un "CHAPITRE ANNEXE".

B/ DESCRIPTION DU SYNDROME II DE DELETION G

Les 13 observations* de délétion 22 parmi les 15 que nous venons de rapporter, permettent de tirer les conclusions suivantes : (Tableaux XI-XII-XIII-XIV-XV-XVI-XVII-XVIII - XIX-XX)

1° Concernant les antécédents familiaux :

— Le caryotype des parents et de la famille, s'est toujours révélé normal. On relève cependant des anomalies du phénotype dans quatre cas:
Une tante maternelle du patient de Weleber, a un fils débile mental dont le caryotype n'a pas été fait.
Un frère du patient de Warren est quadriplégique et mentalement retardé, tandis qu'un cousin germain du côté paternel est épileptique et oligophrène. Les parents du sujet de Chauvel, sont atteints de surdité.
Dans le cas de DECICCO, le père est épileptique.

— L'enquête concernant l'irradiation, la prise de médicaments, les maladies chez les parents avant la conception, montre :
Dans le cas de Talvik, l'incidence possible des radiations sur la formation d'un anneau chez le père.
Dans le cas de Podugolnikova,la prise d'un anticonceptionnel sans interruption jusqu'au début de la grossesse.

— L'âge moyen des parents au moment de la naissance de l'enfant est de 28 ans pour le père et 26 ans pour la mère.

— L'avortement spontané chez la mère, antérieur ou postérieur à la naissance du sujet, est signalé cinq fois (338 ; 309 ; 190 ; 180 ; 261).

2° Concernant la grossesse et la naissance

— La grossesse a été perturbée deux fois (309 ; 256) par une menace d'avortement, à deux mois et demi dans le premier cas, par des vomissements et des métrorragies dans le deuxième cas.

— L'accouchement s'est en général déroulé sans difficulté.

— Les deux sexes sont atteints (6 filles et 7 garçons)

— Le poids de naissance par rapport à la durée de gestation, est inférieur à la normale dans quatre cas seulement.

— La période néo-natale a été marquée par des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) ou des troubles du comportement (anorexie, apathie), dans quatre cas.

3° L'aspect général des sujets

— Parmi tous les sujets examinés (de 0 à 9 ans) deux seulement sont décédés (261 ; 75), dont un accidentellement (261).
Le pronostic vital est donc relativement bon.

— L'hypotrophie
Elle n'est pas constante (6 fois sur 13) et modérée en général. Le retard statural va de pair avec le retard pondéral ; cependant, deux fois (190 ; 180), seule la taille est notée petite.

— Le retard psycho-moteur
Il est présent dans chaque cas.
La débilité mentale (très profonde dans 9 cas), concerne en particulier l'acquisition du langage et la sociabilité.
Une agitation motrice incessante, des convulsions, sont rapportées 2 fois.

— Le tonus
Une hypotonie majeure généralisée est retrouvée 9 fois ; le tonus est normal 3 fois.

4° La dysmorphie cranio-faciale

Par ordre de fréquence, sont retrouvés :

* Les deux observations de NOËL[18] (rapportées par Lindenbaum) non consultées, sont exclues.

– épicanthus (11 fois)
–microcéphalie de moyenne importance (9 fois)
– oreilles malformées (grandes, implantées bas, décollées, avec petits lobes) (8 fois)
– palais ogival (8 fois)
– aplasie de la racine du nez (6 fois)
– ptose des paupières (4 fois)
– hypertélorisme (4 fois)
– cheveux implantés bas (3 fois)
– anomalies dentaires (dyschromie, chevauchement des incisives) 2 fois
– anomalies de la bouche (petite : 2 fois, entrouverte : 1 fois)

Ne sont retrouvés qu'une fois :
– luette bifide
– rétrognathisme
– fentes palpébrales mongoloides ou antimongoloides
– anomalies oculaires (colobome de l'iris et de la choroide)

5º Autres anomalies congénitales

a) Concernant les membres

les malformations prédominent aux extrémités :
– Syndactylie cutanée des deuxièmes et troisièmes orteils (4 fois), des troisièmes et quatrièmes doigts (1 fois)
– Clinodactylie du cinquième doigt (3 fois) et anomalie du pouce (1 fois)
– déformation des métatarsiens ou des orteils (3 fois)

b) Concernant le crâne et le bassin

– Soudure prématurée des sutures craniennes (1 fois)
– augmentation de l'angle iliaque et acétabulaire (1 fois), dysplasie de la hanche (1 fois)

c) Concernant les viscères

– cardiopathie (tétralogie de Fallot (Decicco), et peut-être sténose aortique (Reisman) ?
– hernie inguinale (Lindenbaum)

6º Les dermatoglyphes

Sur les doigts : nombre élevé de tourbillons (6 fois sur 10) triradius axial en t' ou t'' (7 fois sur 10)
figure hypothénarienne (6 fois sur 10)
absence ou déplacement du triradius b ou c dans deux cas
figure inhabituelle sur l'éminence thénar (2 fois)
pli palmaire unique unilatéral (2 fois)
L'indice de transversalité a été calculé 4 fois : il est à la limite supérieure de la normale et dans un cas (180) nettement élevé.

7º Les examens biologiques

Sont notées une seule fois : diminution des plaquettes
diminution des IgG
augmentation des lipides

L'étude des groupes sanguins, sériques, marqueurs enzymatiques, permet d'exclure du fragment chromosomique délété, les loci responsables de la formation de : ABO, Rh, MNSs, Duffy, Hp, Kidd, Gm, adénosine déaminase, phosphoglucomutase, (PGM); phosphatase acide (PA), adénylate kinase (AK).

8º Etudes cyto-génétiques

L'examen du caryotype a été effectué sur les leucocytes du sang périphérique et les fibroblastes quelquefois, en utilisant :
– soit la technique standard seule (dans 1 cas) complétée par auto-radiographie (dans deux cas). Les résultats obtenus avec la thymidine tritiée seraient en faveur d'un chromosome 22 dans le premier cas (309) et d'un chromosome 21 dans le deuxième cas (256).

Cependant cette technique ne peut permettre de différencier les chromosomes 21 et 22 (338)

— soit la technique des bandes dans 12 cas

fluorescence à la quinacrine (bandes Q) : 6 fois

marquage trypsine - Giemsa (bandes G) : 4 fois

dénaturation thermique ménagée (bandes R) : 2 fois

L'utilisation simultanée de deux techniques est notée une fois. (190).

— un mosaicisme est observé dans trois cas , se présentant sous la formule : 46, XX (ou XY), Gr/ 45, XX (ou XY) G—

— l'anneau ne change pas de taille, sauf une fois : anneau de taille double, dicentrique (190).

Ainsi, 12 sur 15, soit toutes les observations, mis à part les trois cas de Reisman, Talvik et Podugolnikova, ont bénéficié des nouvelles techniques d'étude du caryotype.

En conséquence, le syndrôme précédemment décrit, correspond véritablement à la délétion 22. Il peut se résumer ainsi :

Signes constants :

— débilité mentale profonde
— épicanthus

Signes inconstants, mais fréquents :

— hypotonie
— microcéphalie
— oreilles malformées (grandes, implantées bas, petits lobes)
— palais ogival
— racine du nez aplatie
— ptose des paupières
— syndactylie cutanée
— hypertélorisme
— hypotrophie

Signes rares

— cheveux implantés bas
— déformations squelettiques (au niveau des métatarsiens, des orteils ou des doigts).
— anomalies dentaires
— bouche petite, entrouverte

Signes très rares

— luette bifide
— anomalie des fentes palpébrales
— rétrognathisme
— anomalies oculaires
— anomalies squelettiques au niveau du bassin et du crâne
— hernie inguinale

Les dermatoglyphes ont pour caractéristiques :

— fréquence des tourbillons sur les doigts
— triradius axial en t' ou t''
— figure hypothénarienne fréquente

Selon Shindeler (281) les caractéristiques pouvant orienter vers un syndrôme II sont : augmentation très nette des tourbillons et diminution des boucles cubitales et boucles radiales sur les doigts ; triradius axial très souvent distal (en t' ou t'' dans 81 % des cas) et angle atd augmenté ; figure hypothénarienne fréquente ; triradius c absent ou déplacé.

Retard mental très accentué, hypotrophie inconstante et modérée, dysmorphies cranio-faciales et des extrémités discrètes, absence habituelle d'anomalies viscérales, oculaires et biologiques : telles sont les caractéristiques de ce syndrôme.

En conséquence, la pauvreté du phénotype et son hétérogénéité (nombreux symptômes constatés une seule fois), rendent difficile l'identification des observations de délétion 22. C'est ainsi que, sans les bandes, certaines observations, telles : celle de Nelson avec ses anomalies oculaires, ou celle de Lindenbaum dont le phénotype se caractérise uniquement par un épicanthus et une racine du nez aplatie, ou encore celle de Stoll avec ses fentes palpébrales antimongoloides, n'auraient pu être identifiées sans équivoque.

Le contraste est très marqué entre les deux syndrômes de délétion G. En effet, dans les observations de délétion 21, en dépit d'un mosaicisme très varié, le phénotype est aisément identifiable grâce à son homogénéité et surtout la richesse de ses anomalies.

Dans le tableau XXI nous mettons en parallèle les signes propres à chaque syndrôme et dans le tableau XXII les signes retrouvés en commun.
Certaines anomalies semblent n'appartenir rigoureusement qu'au syndrôme I :

- décès du patient au cours des premiers mois
- hypertonie
- racine du nez proéminente
- micrognathisme
- anomalies des ongles
- anomalies gastro-intestinales

D'autres plus rares, seraient propres au syndrôme II :

- ptose des paupières
- syndactylie cutanée

Des anomalies, caractéristiques de l'un des deux syndrômes, peuvent se voir accidentellement au cours de l'autre syndrôme : ainsi l'hypotonie caractéristique du syndrôme II, rapportée dans une observation de délétion 21 authentique (177) ou les fentes palpébrales antimongoloides du syndrôme I, retrouvées dans un cas d'anneau 22 identifié par les bandes (303).

L'hétérogénéité du syndrôme délétion 22 est due :

1° A l'observation de monosomie de Decicco, dont le phénotype diffère de celui des autres observations de délétion.
A lui seul, le phénotype n'aurait pas permis d'identifier le chromosome manquant. En effet, les anomalies sont pour la plupart nouvelles et si importantes qu'elles ont entrainé un décès rapide de l'enfant.
Existe-t-il, comme dans les monosomies 21 apparemment complètes, un mosaicisme ou une translocation d'un fragment du chromosome manquant, non mis en évidence ?
En dépit de l'examen du caryotype par les bandes G, l'étude d'un trop petit nombre de cellules permet d'envisager, en particulier, l'hypothèse d'une mosaique, où les cellules normales seraient en faible proportion, étant donné la gravité des anomalies et la survie limitée.

2° A la mosaique caryotypique (observée 3 fois)

3° A l'instabilité mitotique de l'anneau (cependant la variation de taille n'est mentionnée qu'une fois (190))
On peut ainsi se demander, si des anomalies constatées avec une rare fréquence telles que, hernie inguinale, épaississement de la voûte cranienne et soudure prématuée des sutures, dans le cas de Lindenbaum (anneau dicentrique) et d'autres encore telles que, anomalies du bassin, luette bifide, rétrognathisme, colobome de l'iris et de la choroide, ne seraient pas les symptômes d'une trisomie 22 partielle.

A cet effet, il serait interessant de rechercher les observations de trisomie 22 publiées dans la littérature, afin de pouvoir opposer type et contretype et préciser ainsi les symptômes propres à la délétion 22.

TABLEAU XI

	ANNEAU 22							
	WELEBER 1968 (338) MAGENIS (200) 1972	TALVIK 1969 (309)	PODUGOLNIKOVA 1970 (256)	WARREN et RIMOIN 1970 (334) 1973 (335)	CHAUVEL 1972 (54) WARREN 1973 (335)	CRANDALL 1972 (65) 1er cas	CRANDALL 1972 (65) 2ème cas	NOËL (236) 2 cas Observations rapportées par Lindenbaum
ANTECEDENTS COLLATERAUX et HEREDITAIRES								
Anomalies (phénotypiques et chromosomiques) des grands-parents et leurs collatéraux	?	?	–	–	–	?	?	?
Anomalies (phénotypiques et chromosomiques) des parents et collatéraux	1 tante maternelle a un garçon avec retard mental père et mère : caryotype normal	père et mère : caryotype normal	–	1 cousin germain du côté paternel : retard mental et épilepsie- caryotype normal 1 frère du sujet : retard mental et quadriplégie - caryotype normal	Parents atteints de surdité - Caryotype normal	?	?	?
Age des parents	P = 24 ans M = 25 ans	P = 29 ans M = 29 ans	P = 25 ans M = 22 ans	P : 33 ans M . 30 ans	P : 29 ans M : 23 ans	P : ? M : 20 ans	P : ? M : 36 ans	?
Avortements chez la mère	1 avortement spontané postérieur à la naissance du sujet	1 avortement spontané 5 ans avant la naissance du sujet	1 avortement provoqué avant la naissance du sujet	0	0	0	0	?
Parité	1	4	3	4	1	1	1	?
GROSSESSE								
Pathologie éventuelle de la grossesse	0	menace d'avortement à 2 mois 1/2	vomissements métrorragies à la 2ème moitié de la grossesse	0	0	0	0	?
Grossesse gémellaire	0	0	0	0	0	0	0	?
Durée de la grossesse	?	39 semaines	39 semaines	?	37 semaines	33 semaines	40 semaines	?
Accouchement	normal	normal	normal	normal	normal	?	normal	?
NAISSANCE								
Sexe	F	M	F	F	M	M	M	?
Poids de naissance Taille - périmètre cranien	PN : 2,800 kg T : ? PC : ?	PN : 3,900 kg T : 50 cm PC : 36 cm	PN : 2,400 kg T : ? PC : ?	PN : 3 700 kg T ? PC : ?	PN : 2,950 kg T : ? PC : ?	PN : 2,860 kg T : ? PC : ?	PN : 2,169 kg T : ? PC : ?	PN : ? T : ? PC : ?
Pathologie néo-natale	anorexie	Diarrhée - anorexie - infection des voies respiratoires supérieures	–	Vomissements	Toujours endormi, long à boire	?	?	?

ANNEAU 22					DELETION 22	MONOSOMIE 22
NELSON 1972 (227)	LINDENBAUM 1973 (190) 2 jumelles	STOLL 1973 (303)	LARGET-PIET 1974 (180)	OBSERVATION PERSONNELLE	REISMAN 1967 (261)	DECCICO 1973 (75)
?	?	?	0	?	0	?
?	Parents normaux Caryotype : normal	Parents normaux Caryotype : normal	Caryotype des parents normal	Parents caryotype normal	Parents caryotype normal	Père épileptique Caryotype normal
?	P : 28 ans M : 24 ans	?	P : 25 ans M : 25 ans	P : 38 ans M : 25 ans	P : 26 ans M : 29 ans	P : 22 ans M : 22 ans
?	1 avortement spontané avant la naissance du sujet	0	1 avortement spontané avant la naissance du sujet	0	1 avortement spontané antérieur à la naissance du sujet	0
?	5	2	3	2	1	?
?	0	0	0	Métrorragies au 2ème mois	0	?
?	1	0	0	0	0	0
?	à terme	à terme	?	41 semaines	31 semaines	37 semaines
?	siège	circulaire du cordon	normal	normal présentation de la face	?	?
M	F	F	M	F	M	F
?	PN : 2,300 kg et 2,350 kg T : ? PC : ?	PN : 4,250 kg T : ? PC : ?	PN : 3,300 kg T : 50 cm PC : ?	PN : 3 kg T : ? (très petite) PC : ?	PN : 1,500 kg T : ? PC : ?	PN : 2,200 kg T : ? PC : ?
Entéropathie avec déperdition protéique	–	–	–	"molle" Pleure rarement boit mal ses biberons	–	décédé à 15 jours

TABLEAU XII

TABLEAU XIII

	ANNEAU 22					ANNEAU 22			
	WELEBER 1968 (338) MAGENIS (200) 1972	TALVIK 1969 (309)	PODUGOLNIKOVA 1970 (256)	WARREN et RIMOIN 1970 (334) 1973 (335)	CHAUVEL 1972 (54) WARREN 1973 (335)	CRANDALL 1972 (65) 1er cas	CRANDALL 1972 (65) 2ème cas	NOEL (236) 2 cas Observations rapportées par Lindenbaum	NOEL (236) 2 cas Observations rapportées par Lindenbaum
ASPECT GENERAL									
Age des sujets	4 ans	4 ans 1/2	4 ans 1/2	9 ans	2 ans	?	?	?	?
Retard pondéral	–	–	+	–	+	+	+	?	?
Retard statural	–	–	+	–	+	+	+	?	?
Retard moteur	+	+	+	+	±	+	+	?	?
SYSTEME NERVEUX									
Débilité mentale	+	+	+	+ + +	±	+ + +	+ + +		
Hypotonie musculaire	+	+	+	+ + +	+	–	–	?	?
Convulsions	–	–	–	–	–	+	–	?	?
Réflexes	normaux	?	?	?		?	?	?	?
Electroencéphalogramme	normal	?	normal	?	normal	typique des accès de grand mal	normal	?	?

ANNEAU 22						DELETION 22		MONOSOMIE 22
NELSON 1972 (227)	LINDENBAUM 1973 (190) 2 jumelles	STOLL 1973 (303)	LARGET-PIET 1974 (180)	OBSERVATION PERSONNELLE		REISMAN 1967 (261)		DECCICO 1973 (75)
2 ans	5 ans 3/4	3 ans 1/2	27 mois	9 ans		3 ans		(décédé à 15 jours) 11 jours
+	–	–	–	+		–		+ + +
?	±	–	+ +	+ + +		–		+ + +
+	–	+	+	+		+		?
+ + +	+ + +	+	+ +	+ + +		+		?
+ + +	–	+	+	+ + +		+		?
–	–	–	–	–		+		–
?	?	?	rotulien diminué à gauche cutanés plantaires en extension	tendineux vifs cutanés plantaires enflexion		?		?
Activité de faible amplitude	normal	tracé de fond ralenti avec rythmes plus rapides évoquant encéphalopathie	anomalies paroxystiques diffuses sur le tracé de sommeil	dépourvu d'anomalie significative		tracé légèrement dysrythmique		?

TABLEAU XIV

DYSMORPHIE CRANIO FACIALE	ANNEAU 22 WELEBER 1968 (338) MAGENIS (200) 1972	ANNEAU 22 TALVIK 1969 (309)	ANNEAU 22 PODUGOLNIKOVA 1970 (256)	ANNEAU 22 WARREN et RIMOIN 1970 (334) 1973 (335)	ANNEAU 22 CHAUVEL 1972 (54) 1973 (335)	ANNEAU 22 CRANDALL 1972 (65) 1er cas	ANNEAU 22 CRANDALL 1972 (65) 2ème cas	ANNEAU 22 NOEL (236) 2 cas Observations rapportées par Lindenbaum
Forme du crane	?	?	Bosses frontales	normale	fontanelle fermée (13 mois)	normale	normale	?
Microcéphalie	+	+	?	–	+	+	+	?
Cheveux implantés bas	–	?	+ (dans le cou)	–	–	–	–	?
Hypertélorisme	–	+	+	–	–	–	–	?
Epicanthus	+	+	–	+	+	+	+	?
Fente palpébrale	normale	normale	normale	normale	normale	normale	normale	?
Racine du nez aplatie	+	–	–	–	+ –	–	–	?
Nez	?	large ensellure nasale cloison nasale épaisse	normal	normal	normal	normal	normal	?
Oreilles	grandes	petits lobes	normales	normales	normales	grandes, décollées	décollées	?
Bouche	?	normale	normale	normale	normale	normale	entrouverte	?
Palais ogival	–	?	+	+	+ –	+	+	?
Luette bifide	+	–	–	–	–	–	–	?
Macroglossie	–	–	–	–	–	–	–	?
Anomalies dentaires	–	?	–	–	–	–	–	?
Anomalies des maxillaires	–	–	–	–	–	–	–	?
Ptose des paupières	+ (violacées)	–	–	+	+ (légère)	–	–	?
Anomalies oculaires	–	–	–	–	–	–	–	?

ANNEAU 22				OBSERVATION PERSONNELLE		DELETION 22		MONOSOMIE 22
NELSON 1972 (227)	LINDENBAUM 1973 (190) 2 jumelles	STOLL 1973 (303)	LARGET-PIET 1974 (180)			REISMAN 1967 (261)		DECCICO 1973 (75)
?	?	allongé verticalement	?	Crâne allongé verticalement		?		?
+	±	−	+	+ (temporaire)		−		+
−	−	+ (en avant et latéralement)	−	+ (sur le front)		−		+
−	−	+	−	−		+		−
+	+ (discret)	+	+	+ (ébauche à droite)		+		−
?	normale	en bas et en dehors	en haut et en dehors	normale		?		?
?	+	+	+	−		?		+
?	normal		rond à son extrémité légèrement écrasé à sa base narines triangulaires	nez droit long large ensellure nasale sous cloison nasale épaisse		?		?
grandes, implantées bas, flasques	normales	petits lobes - Anthélix large - conque profonde - antitragus proéminent	hypertrophie de l'anthelix - tragus et antitragus petits	lobes petits, adhérents - conque profonde anthélix saillant		grandes implantées bas		?
?	normale	arc de Cupidon bien dessiné - Bouche petite	petite en chapeau de gendarme	grande, entrouverte avec lèvres charnues - Arc de Cupidon bien dessiné		?		?
+	−	+	−	+		+		−
−	−		−	+		?		−
−	−		−	+		−		−
−	+	+	−	+		?		−
−	−		Rétrognathisme	Prognathisme du maxillaire supérieur		−		−
	−		−	−		+ (violacées)		−
Colobome choroidien bilatéral Colobome de l'iris gauche	−	les sourcils se rejoignent sur la ligne médiane - Pas d'anomalie au fond d'œil	Fond d'œil normal	exorbitisme bilatéral - myopie opacités cristalliniennes ADte cataracte IIre à décollement rétinien		−		Larges

TABLEAU XV

	ANNEAU 22							
	WELEBER 1968 (338) MAGENIS (200) 1972	TALVIK 1969 (309)	PODUGOLNIKOVA 1970 (256)	WARREN et RIMOIN 1970 (334) 1973 (335)	CHAUVEL 1972 (54) WARREN 1973 (335)	CRANDALL 1972 (65) 1er cas	CRANDALL 1972 (65) 2ème cas	NOEL (336) 2 cas Observations rapportées par Lindenbaum
AUTRES DYSMORPHIES								
Cou	normal	normal	court-Ptérygium	normal	normal	normal	normal	?
Tronc	normal	normal	étroit	normal	normal	normal	normal	?
Membres supérieurs	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux	?
Mains	normales	normales	normales	raccourcissement des V doigts	normales	normales	normales	?
Syndactylie cutanée	syndactylie cutanée des II et III orteils	—	—	syndactylie cutanée entre II et III orteils	—	—	—	?

TABLEAU XVI

	ANNEAU 22							
APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	?
APPAREIL URO-GENITAL	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	?

ANNEAU 22						DELETION 22		MONOSOMIE 22
NELSON 1972 (227)	LINDENBAUM 1973 (190) 2 jumelles	STOLL 1973 (303)	LARGET-PIET 1974 (180)	OBSERVATION PERSONNELLE		REISMAN 1967 (261)		DECCICO 1973 (75)
	normal	normal	court	court		normal		court avec replis cutanés
	peau finement duvetée hernie inguinale droite	normal	écart intermamelonnaire : 14 cm	large - Ecart intermamelonnaire 11 cm - Sternum en bréchet Hyperlordose lombo-sacrée		normal		normal
	peau finement duvetée	–	–	–		normaux		normaux
syndactylie bilatérale des III et IV doigts	normales	courtes et trapues doigts boudinés clinodactylie des V doigts	clinodactylie des V doigts	paume des mains longue par rapport aux doigts qui sont en flexion. Le III chevauche le IV Pouces implantés bas en adduction		?		Pouce droit très grand et malopposé.
syndactylie cutanée des III et IV doigts	–	–	Petite palmature entre les II et III orteils droits	syndactylie bilatérale partielle des II et III orteils		Syndactylie cutanée des II et III orteils		–
normal	normal	normal	normal	normal		Sténose valvulaire aortique ?		tétralogie de Fallot
	normal	normal	Verge augmentée de volume	OGE infantiles		normal		normal

TABLEAU XVII

	ANNEAU 22							
ANOMALIES SQUELETTIQUES	WELEBER 1968 (338) MAGENIS (200) 1972	TALVIK 1969 (309)	PODUGOLNIKOVA 1970 (256)	WARREN et RIMOIN 1970 (334) 1973 (335)	CHAUVEL 1972 (54) WARREN 1973 (335)	CRANDALL 1972 (65) 1er cas	CRANDALL 1972 (65) 2e cas	NOËL (236) 2 cas Observations rapportées par Lindenbaum
Crâne	normal	normal	Hypertrophie du frontal	normal	fontanelle fermée à 13 mois	normal	normal	?
Thorax	normal	normal	étroit	normal	normal	normal	normal	?
Colonne vertébrale	?	normale	?	normale	normale	normale	normale	?
Bassin	Grandes ailes iliaques ↗ angle iliaque (70°) ↑ angle acétabulaire (29°5)	normal	?	normal	normal	normal	normal	?
Membres	Discret génu recurvatum	normaux	?	Pieds en varus	normaux	normaux	normaux	?
Age osseux	?	?	?	?	?	?	?	?

TABLEAU XVIII

	ANNEAU 22							
DERMATOGLYPHES								
Figures digitales	2 BC, 7 T	7 T, 3 BC	8 T, 2 BC	5 BC 1 BR. 4 T	6 BC, 4 T	5 BC, 4 A, 1T	1 BC, 9 T	
Triradius axial	t' (d) t'' (g)	t et t' (d) t et t' (g)	t' des deux côtés	t (d) t'' (g)	t'' (d) t'' (g)	t (d) t (g)	t' (d) t' (g)	
Figure hypothénarienne	BC	BC	–	1 T (g)	1 T (d) 1 T (g)	–	–	
Autres particularités	Absence du triradius b (g) Triradius c interdigital – Boucle dans 4ème espace interdigital	Image très particulière dans l'éminence thénar (g) IT : 30 (d) 31 (g) Pelote en 9 PPT distal à peine marqué (g)	Figure inhabituelle sur l'éminence thénar gauche IT : 30 (d) 31 (g)	—	Absence du triradius c des deux côtés - Le triradius b est déplacé à droite	Triradius c normal	Triradius c normal	?

ANNEAU 22						DELETION 22		MONOSOMIE 22
NELSON 1972 (227)	LINDENBAUM 1973 (190) 2 jumelles	STOLL 1973 (303)	LARGET-PIET 1974 (180)	OBSERVATION PERSONNELLE		REISMAN 1967 (261)		DECICCO 1973 (75)
?	Voûte crânienne épaisse soudure prématurée des sutures. ↗ volume des sinus frontaux et ethmoïdaux	normal	normal	Frontal et occipital aplatis Index de cronqvist : 52° Angle basal 125°		?		?
normal	normal	normal	normal	Treize paires de côtes		?		?
normale	normale	normale	?	Hyperlordose lombaire. Sacrum horizontal corps vertébraux renflés dans leur partie antérieure à l'étage lombaire et dorsal. Corps des cervicales aplati		normale		?
normal	normal	normal	?	ailes iliaques courtes carrées. Angles acétabulaires ↘. angles iliaques ouverts. Echancrures sciatiques raccourcies. Synchondrose pubienne ouverte. et branches ilio et ischio-pubiennes superposées		?		Luxation de la hanche droite
Les II et III orteils se chevauchent	normaux	Pieds bots - Métatarsiens allongés à tête renflée sauf pour le I. Leur corps est aminci leur extrémité distale à peine dessinée. Clinodactylie des V orteils	Aucun point épiphysaire métacarpien	Os des membres grêles. faiblement minéralisés. Pseudo-épiphyses sur les I et II métacarpiens. Pieds plats valgus		normaux		?
?	normal	normal	↘	↘		↘		?
	?	3 BC, 7 T	7 BC, 1 BR, 2 T	8 BC 2 T		boucles basses sur les doigts		
	?	t' (d) t et t'' (g)	t (d) t (g)	t et t'' (d) t (g)		en position basse		
	?	—	(g)	T (d)		Tourbillons		
Ligne simienne sur la paume gauche	Somme des stries : 133 et 132 (121 chez le père et 19 chez la mère)	IT : 27 (d) 30 (g)	Pelote en 9 (g) IT : 29 (d) 35 (g)	IT 15 (d) 14 (g) Pelote en 7 (d) et (g) PPT à gauche		Triradius sous-digitaux normaux		?

TABLEAU XIX

ANNEAU 22

	WELEBER (338) 1968 MAGENIS (200)	TALVIK 1969 (309)	PODUGOLNILOVA 1970 (256)	WARREN et RIMOIN 1970 (334) 1973 (335)	CHAUVEL 1972 (54) WARREN (335) 1973	CRANDALL 1972 (65) 1er cas	CRANDALL 1972 (65) 2ème cas	NOËL (236) 2 cas Observation rapportées par Lindenbaum
EXAMENS BIOLOGIQUES				?	?	?	?	?
Plaquettes sanguines	?	↘	?					
Immunoélectrophorèse	normale	?	?	?	?	normale	normale	?
P A L	normales	?	?	?	?	normales	normales	?
Bilan lipidique		?	?	?	?	?	?	?
groupes sanguins, sériques Marqueurs protéiques et enzymatiques exclus du segment délété	Rh et kidd phosphatase acide a-dénylate kinase	non faits	non faits	MN (S) Duffy , Hp	Pas d'anomalieapparente	?	ABO, Rh, MNSs k, Gm, PGM	?

TABLEAU XX

ANNEAU 22

CARYOTYPE	46 xx,Gr	46,xy,Gr	46,xx,Gr	46,xx,Gr	45,xy,G-/46 xy:Gr	46,xy,Gr	46,xy,Gr	
Culture	sang (4 fois)	sang	sang	Sang (2) Fibroblastes (peau)	Sang (2) Fibroblastes (peau)	Sang Fibroblastes	Sang Fibroblastes	
Nombre de cellules examinées	54	77	50	21 (S) + 12 (peau)	80 (sang) 23 (peau)	30 (sang) 30 (peau)	30 (sang) 30 (peau)	
Nombre de cellules avec anneau	54	77	? ≠ 50	21 + 12	56 (sang) 6 (peau)	30 (sang) 30 (peau)	30 et 30	
Variation de taille	–	–	–	?	?	–	–	
Technique utilisée	Standard (Weleber) Autoradiographie : pas de résultat concluant Fluorescence (Magenis) 22 r	Standard et autoradiographie : replication lente de l'anneau	Standard et autoradiographie : replication lente de l'anneau	Standard et fluorescence à puinacrine 22 r	Standard et Fluorescence 22 r	Fluorescence 22 r	Fluorescence 22 r	Trypsine - Giemsa 22 r

ANNEAU 22						DELETION 22		MONOSOMIE 22
NELSON 1972 (227)	LINDENBAUM 1973 (190) 2 jumelles	STOLL 1973 (303)	LARGET-PIET 1974 (180)	OBSERVATIONS PERSONNELLE		REISMAN 1967 (261)		DECICCO 1973 (75)
	?	normales	normales	normales		?		normales
? ↘ IgG	?	normales	?	↗ (modérée) IgM		normale		?
?	?	?		normales		normales		?
?	?	?	cholestérol : 1,90 g/l lipides totaux : 8,29 g/l ↗ triglycérides et lécithines	normal		?		?
?	Rh, MNSs, Hp, PGM1, adénosine déaminase	?	MNSs, Pas d'anomalie de transmission	Pas d'anomalie dans la transmission des facteurs Gc Hp, C3		Pas d'anomalie dans la transmission des différents facteurs		?
46,xy,22r	45,xx,G–/ 46,xx,Gr	45,xx,G–/46,xx,Gr	46,xy,Gr	46,xx,r(22)/45,xx,–22		46,xy,Gq– ou Gr		45,xx,G–
Sang	Sang Fibroblastes (peau)	Sang	Sang	Sang (3)		Sang périphérique (2) Sang médullaire Fibroblastes (peau)		Sang Fibroblastes (poumon)
?	50 50	100	35	156		150 + 20 + 50		57 + 33
?	48(46,xx,Gr) 47(46,xx,Gr) 2 (45,xx,G–) 2 (45,xx,G–) 1 (46,xx,Gr)	68 à 46,xx,Gr 32 à 45,xx,G–	35	149 (95 %) 45,xx G (5%)		150 + 20 + 50		45 + 31
?	1 cellule avec anneau dicentrique de taille double	–	–	pulvérisation de l'anneau 6 cellules avec anneau de taille double		?		–
Giemsa-modifié 22 r	Fluorescence et Trypsine-Giemsa 22 r	Dénaturation thermique ménagée 22 r	Dénaturation thermique ménagée 22 r	Dénaturation thermique et marquage trypsine-Giemsa 22 r		Standard		Standard et trypsine-Giemsa 22–

TABLEAU XXI : Comparaison des signes cliniques du syndrôme 21 (r) et 22 (r)

	21 (r)	22 (r)
Avortement chez mère	± 3/18	+ 5/12
Petit poids de naissance	+ 7/18	± 3/12
Décès au cours des 1ers mois	± 4/18	– 0/12
Hypotrophie	+++ 16/18	± 5/12
Hypotonie	± 1/18	+++ 9/12
Hypertonie	+++ 14/18	– 0/12
Convulsions	± 1/18	± 2/12
Epicanthus	± 3/18	+ 11/12
Fente antimongoloide	+ 12/18	± 1/12
Ptose des paupières	– 0/18	+ 4/12
Hypertélorisme	± 2/18	+ 4/12
Anomalies oculaires	+++12/18	± 1/12
Aplasie racine du nez	± 3/18	+ 5/12
Racine du nez proéminente	+ 10/18	– 0/12
Palais ogival	± 4/18	+ 8/12
micrognathisme	+ 14/18	– 0/12
Syndactylie cutanée	– 0/18	+ 5/12
Anomalies des ongles	± 2/18	– 0/12
Anomalies squelettiques	+++15/18	+ (discrètes) 6/12
Anomalie cardiaque	+ 11/18	– 1/12 ?
Anomalies G-I	+ 4/18	– 0/12
Anomalies G-U	+ 12/18	± 1/12
Hernies	+ 7/18	± 1/12

(+) : signes caractéristiques (–) : signes non retrouvés

* : l'observation de Reisman est incluse dans la comparaison.

TABLEAU XXII : Signes communs aux syndrômes 21 (r) et 22 (r)

	21 r	22 r
Retard psycho-moteur	+++ 17/18	+++ 14/14
microcéphalie	++ 12/18	++ 11/12
oreilles malformées (grandes, implantées bas)	++ 15/18	+ 8/12
clinodactylie du V doigt	± 2/18	± 3/12
Anomalies dentaires	± 2/18	± 2/12
Fente palatine	± 2/18 (bec de lièvre)	± 1/12 (luette bifide)

C/ LA TRISOMIE 22

Ce chapitre est complexe. En effet, à travers les nombreuses observations de trisomie G publiées, le problème est de reconnaître l'existence ou non d'une trisomie 22.
Si on retire les cas de trisomie 21 (le nº 21 étant par définition donné au chromosome qui se trouve en triple exemplaire dans le mongolisme), il ne reste qu'une quarantaine d'observations parues dans la littérature. Cependant, la découverte d'un petit chromosome acrocentrique surnuméraire dans le groupe G, en l'absence des stigmates cliniques typiques du mongolisme, ne signifie pas obligatoirement qu'il s'agit d'un 22.
Comme nous allons le voir, cette anomalie chromosomique est associée à des états pathologiques variés et donne lieu à des interprétations différentes.

Les auteurs ont essayé, soit d'après les données cytogénétiques, ou simplement cliniques, d'identifier le chromosome surnuméraire de l'apparente trisomie G.

I/ HYPOTHESES ENVISAGEES AVANT QUE SOIT POSSIBLE L'IDENTIFICATION CYTOCHIMIQUE DES CHROMOSOMES

– DOUBLE Y

L'hypothèse d'un double Y est envisagée par DENT (79) à propos de l'observation de HAYWARD et BOWER (151), par UCHIDA (322) à propos de l'observation de DUNN (85), par WALBAUM (330) à propos des observations de turner (320), HOEFNAGEL (155) et MIROUZE (211), par COURT-BROWN à propos de l'observation de DE GROUCHY (140).
La reconnaissance du chromosome Y est basée sur les critères morphologiques et sur le phénotype particulier qu'il engendre lorsqu'il est en double exemplaire.

– MODIFICATION DE STRUCTURE D'UN AUTOSOME, AUTRE QU'UN G, REALISANT UN "PSEUDO-G" SURNUMERAIRE

a) Le "pseudo G" peut résulter de la délétion partielle d'un chromosome d'un autre groupe que le G.

. il peut appartenir au groupe D (Dq–)+

Ce sont les observations de GUSTAVSON 1962 (145), HALL (148), ISHMAEL (162) GIORGI (130), KRUGER (176), NIELSEN (233) cas 2, MOORE (212) cas 5, YUNIS (343) MALPUECH (201). Les caractéristiques cliniques et parfois biologiques (Malpuech) orientent vers un diagnostic de trisomie 13 partielle, tandis que le chromosome surnuméraire a, dans presque tous les cas, des satellites sur les bras courts et est associé aux autres acrocentriques.

. il peut appartenir au groupe E

Ce sont les observations de CRAWFURD 1961 (66), et UCHIDA (323), dont le phénotype et les dermatoglyphes (Uchida) évoquent une trisomie 18 partielle.
Le chromosome surnuméraire n'a pas de satellites.

b) Le "pseudo G" surnuméraire peut être secondaire à la transmission par l'un des parents d'un chromosome remanié.
Stalder (301) a montré la fréquence des non-disjonctions chez les sujets transloqués.

. il peut s'agir d'une translocation entre un acrocentrique et un autre chromosome. Ce sont les cas de VISLIE (328), ORYE (239), HAUSTECK (150) (translocation équilibrée D.E.) et de Mc INTYRE (198) (translocation D/F).

. il peut s'agir d'une translocation entre deux acrocentriques. C'est le cas de JACOBSEN (165) (la mère est porteuse d'une translocation t(Dq+ ; Dq–)

– EN L'ABSENCE DE CRITERES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES ORIENTANT LE DIAGNOSTIC VERS L'UNE OU L'AUTRE DES TRISOMIES PARTIELLES CONNUES, TOUTES LES HYPOTHESES SONT PERMISES, ENTRE AUTRE CELLE DE TRISOMIE 22

Dans ce cadre ont été regroupés :

. Les cas de CRAWFURD 1965 (67), KOULISHER (175) 1966, et TOWNES (319). Le caryotype à 46 chromosomes possède un chromosome G remplacé par un médiocentrique de type F. En l'absence de signes de mongolisme, il pourrait s'agir d'une translocation d'un 22 sur un 21 ou un 22, ou bien d'un isochromosome 22.

. Des cas avec caryotype en mosaique : FITZGERALD 1962 (105), Biesele et SCHMID (27 et 282), SIEBNER (293), LORD (192), VAN GELDEREN (326) (trisomie G / clone normal), et BODENSTEINER (36) (trisomie G / trisomie E).

. Les observations de ZELLWEGER (348), KOULISHER (174) 1962, FERGUSON (99), SPARKES (298), CHAUDHURI (53), WALBAUM (330), HSU (159), ERDTMANN (97), GOODMAN (135), FRACCARO (109), QUTUB (258), dont les seules analogies cliniques retrouvées, sont la débilité mentale, l'hypotonie et l'hypotrophie.

II/ LES OBSERVATIONS ETUDIEES AVEC LA TECHNIQUE DES BANDES CONFIRMENT L'HYPOTHESE :

– D'UNE TRISOMIE PARTIELLE D'UN AUTOSOME D'UN AUTRE GROUPE

. soit un (Dq–)+ dans les observations de GUSTAVSON 1972 (146) (13q–)+, PARKER (15q–)+ (242), MULDAL (14q–)+ (220).

. soit un chromosome remanié, résultant d'une translocation chez l'un des parents, dans les observations de SHORT (292) (translocation t(9p+, 14q–) chez la mère et trisomie 14 partielle chez l'enfant), de FRYNS (118) (translocation 14q–, 19+ chez la mère et trisomie 14 partielle chez la fille), de AURIAS (11) (translocation t(11–22) chez l'un des parents et trisomie 11 partielle chez l'enfant), de GERMAIN (124) (translocation 9–22 chez la mère et trisomie 9 et 22 partielles chez la fille.

– D'UNE TRISOMIE 22

Une seule observation de trisomie 22 présumée est décrite (BASS (20)) : une fille de 8 ans est atteinte de retard mental, hypotrophie, microcéphalie, appendice préauriculaire gauche, colobome de l'iris droit, cloison palatine, cardiopathie et quadriplégie spastique.
Le poids de naissance (à 8 mois) était de 1,893 kg. La période néo-natale a été marquée par des infections respiratoires à répétition et des convulsions généralisées à l'âge de un an.
La mère a eu deux avortements spontanés.
Les dermatoglyphes montrent un triradius t et t'' à droite, t à gauche, 10 boucles cubitales sur les doigts, tandis que les examens biologiques sont normaux, mises à part des phosphatases alcalines leucocytaires un peu élevées.
L'examen du caryotype précise que le chromosome surnuméraire n'est pas un 21 (bandes Q) et qu'il s'agirait plus vraisemblablement d'un 22 que d'un D délété (bandes G).
Le caryotype de la famille est normal.
Selon l'auteur, en dépit d'une étude du caryotype par les bandes Q et G, l'hypothèse d'une trisomie D partielle ne doit cependant pas être complètement écartée. Le diagnostic de trisomie 22 reste donc hypothétique.

III/ EN CONCLUSION

La multiplicité des phénotypes rencontrés, au cours de ces observations avec chromosome surnuméraire "pseudo-G", reflète sans doute les variétés d'anomalies chromosomiques possibles. Jusqu'à présent, le chromosome surnuméraire a été identifié, grâce aux bandes, comme :

– un chromosome D délété
– un chromosome remanié hérité de l'un des parents
– un chromosome 22 (dans le cas de Bass)

Dans ce dernier cas, nous avons vu les réserves faites quant à l'identité du chromosome en surnombre. Cependant, l'hypothèse d'une trisomie 22 étant formulée, nous sommes amenés à comparer l'observation de Bass avec le syndrôme délétion 22. (Tableau XXIII)
Des symptômes banaux sont en commun (retard mental, microcéphalie).
Les anomalies caractéristiques sont différentes, sans être en contretype. On pourrait opposer l'hypertonie du cas de Bass à l'hypotonie habituelle des observations de délétion, cependant l'hypertonie entre ici dans le cadre d'un syndrôme pyramidal.
Cependant trois anomalies de l'observation de Bass, sont retrouvées une fois dans les observations de délétion : cardiopathie (dans le cas de Decicco), colobome de l'iris (dans le cas de Nelson), luette bifide (dans le cas de Weleber).
A notre avis, le phénotype de l'observation de Bass mis à part les examens biologiques et les dermatoglyphes n'est pas sans rappeler celui de la trisomie 13 : microcéphalie, anomalies oculaires et auriculaires, cloison palatine, évoquant des anomalies de développement du 1er et 2ème arc branchial, cardiopathie et convulsions.

L'existence de ce cas isolé sans signes opposés à ceux de la délétion rend l'hypothèse d'une trisomie 22 bien fragile. On serait tenté de dire comme Walbaum (330) " que la trisomie 22 n'existe pas".
On peut en effet supposer que cette anomalie chromosomique est incompatible avec la vie et entraine donc des avortements précoces.
Jusqu'à présent et à notre connaissance, le chromosome 22 en triple exemplaire n'a pas été retrouvé dans les produits d'avortements spontanés.
Cependant, quelques observations tenderaient à prouver que la trisomie 22 est léthale :

– SCHWINGER (287) décrit une femme en bonne santé ayant eu quatre avortements spontanés successifs. L'étude de son caryotype montre 45 chromosomes, dont 2 chromosomes normaux dans le groupe G, plus un métacentrique de la taille d'un 16. Ce chromosome anormal a les mêmes bandes fluorescentes que deux chromosomes 22 fusionnés. La mère aurait donc une translocation 22/22. Les gamètes fabriqués, contenant soit deux chromosomes 22 fusionnés, soit pas de chromosome 22, le foetus serait obligatoirement monosomique 22 ou trisomique 22. Les avortements répétés expliqueraient que les deux aberrations chromosomiques sont léthales.

– FRIED (113) L'auteur rapporte un cas de translocation robertsonnienne 15/22, transmise de génération en génération, cause possible d'avortements spontanés répétés. L'étude porte sur 3 générations. Cinq femmes porteuses de la translocation (45,XX,t(15q 22q) (bandes G), ont eu 11 avortements sur 18 grossesses. Les femmes des quatre sujets mâles porteurs de la translocation, ont eu 5 avortements sur 16 grossesses, plus un mort-né pour spina bifida. Parmi les descendants de cette famille, on trouve donc : des sujets normaux, des sujets porteurs de la translocation et des fausse-couches. Ces dernières pourraient bien être des cas de monosomie et trisomie 22. Il aurait été interessant d'étudier le caryotype des produits d'avortement pour confirmer cette hypothèse.

IV/ LA TRISOMIE 22 PARTIELLE SERAIT-ELLE VIABLE ?

Les nombreux cas publiés de chromosome surnuméraire plus petit qu'un G, associé à des syndrômes cliniques différents, montrent l'origine variée probable de ce chromosome en surnombre.
Le petit chromosome supplémentaire, peut en effet résulter d'une délétion autosomique ou gonosomique, d'une anomalie de division du centromère réalisant un isochromosome, ou d'un remaniement structural entre deux chromosomes.

a) Certaines observations ont été regroupées, d'après le phénotype, sous le nom de :

"Syndrôme de l'œil de chat"

C'est précisément au cours de ce dernier syndrôme que la technique des bandes a mis en évidence un chromosome 22 surnuméraire partiellement délété, dans quelques observations. Décrit pour la première fois par Haab en 1878, puis par Schachenmann en 1965, ce syndrôme a fait depuis, l'objet de nombreuses publications. Il se caractérise du point de vue clinique par :

– des anomalies oculaires (colobome de l'iris, de la rétine de la choroide, ouverture palpébrale antimongoloide, épicanthus, hypertélorisme, strabisme divergent et vertical avec parésies, nystagmus congénital, microphtalmie, exotropie).
– une imperforation de l'anus
– des appendices ou fistules préauriculaires
– une cardiopathie
– des malformations rénales
– un retard mental et de croissance
– des anomalies squelettiques parfois.

L'anomalie chromosomique n'est pas homogène ; elle se présente soit sous la forme d'un :
– chromosome métacentrique (BEYER (26), NOEL (234), FINLEY (103), Tangheroni (310))
– chromosome submétacentrique (Schachenmann (280), Darby (72), Kunze (179), Taft (308), Curcio (68), Ginsberg (128), Bühler (44), Balci (17), Noel (235), DE Chieri (74), Giraud (133), Petit (251).

– chromosome acrocentrique (Schmid (282), Zellweger (349), Gerald (123), Fryns (117), Weber (337), Thomas (314)).
Parfois il n'y a pas d'anomalie chromosomique apparente (Franklin (112), Neu (229), Say (279), SALLE (274),
Des hypothèses variées ont été émises, en fonction de l'existence ou non de satellites sur le chromosome aberrant, ou d'après les études autoradio-graphiques. La technique des bandes a en effet mis en évidence la diversité du chromosome en cause :

trisomie 7 partielle (Noel (235))
trisomie 13 partielle (Giraud (133))
trisomie 22 partielle (délétion de la partie terminale des bras longs) dans les cas de BÜHLER (44), DE CHIERI (74), PETIT (251).

Cependant, les auteurs mettent l'accent sur les difficultés d'identification du petit chromosome surnuméraire, même en utilisant les bandes.
Ainsi De Chieri, dans le cas qu'il rapporte, n'écarte pas complètement l'hypothèse d'une trisomie 13 ou 15 partielle ; de même, Giraud fait remarquer, dans son observation, que la fluorescence du centromère évoque un chromosome 13, sans qu'on puisse toutefois l'affirmer. Enfin, dans une des dernières observations publiées (Kunze (179)), le chromosome surnuméraire n'a pu être identifié, malgré l'utilisation des bandes G, Q et C.

b) Deux autres observations de trisomie 22 partielle présentant un tableau différent de "l'œil de chat" ont été identifiées grâce aux bandes :

– BORGAONKAR (38) Un garçon est atteint de retard mental, hypotrophie, microcéphalie, faciès étroit, corticale des os mince, ligne simienne sur la paume gauche. Le caryotype a la formule suivante : 47,XY,+der(22) mat. (bandes Q et G). Le chromosome surnuméraire a des satellites sur les bras courts ; il est formé d'un 22 amputé de l'extrémité de son bras long et peut-être d'une partie du bras court du 17.

– SANDS (276) Une femme est atteinte de retard mental, petite taille, obésité, oreilles implantées bas, fentes palpébrales antimongoloides, ptose de la paupière gauche, macrognathie, hyperlaxité des coudes et troubles de la pigmentation.
Le caryotype a la formule suivante : 47,XX,(Gq–)+. Les bandes Q identifient le chromosome surnuméraire avec satellites sur les bras courts, comme un 22 amputé partiellement du bras long (2/5 d'un G normal). Le caryotype des parents n'a pas été fait.

Une trisomie 22 partielle a donc été mise en évidence au cours :

– de quelques observations avec "syndrôme de l'œil de chat"
– des observations de Sands et Borgaonkar

Cependant, il est difficile d'affirmer dans ces observations :

1° que la trisomie 22 partielle est pure (en particulier dans le cas de Borgaonkar)
2° que l'extrémité distale du bras long du chromosome 22 est en triple exemplaire. En effet, bien que le niveau de cassure ne soit pas précisé, il semble que la trisomie interesse le chromosome, hormis l'extrémité distale des bras longs.

Ces précisions sont en fait délicates à apporter, étant donné la petite taille du chromosome aberrant et ce, malgré l'utilisation des différentes techniques de marquage par les bandes G, Q ou C.
En définitive, si une trisomie 22 partielle existe, les observations précédentes ne nous permettent pas de définir les conséquences sur le phénotype, de la trisomie de l'extrémité distale du bras long du chromosome 22.
La comparaison des phénotypes de délétion 22 et de trisomie 22 partielle, ne permet pas davantage de conclure (Tableau XXIII). Il n'y a pas de signes en contretype, Par contre, des signes communs sont retrouvés dans les trisomies 22 partielles et dans quelques cas de délétion II secondaires à l'anneau du 22 : colobome de l'iris et de la choroide, fentes palpébrales antimongoloides, cardiopathie. Ils seraient le témoin du surdosage génique éventuel auquel est exposé un anneau au cours de ses divisions, comme nous l'avons vu précédemment.

Nous concluons donc ce chapitre, en disant que l'existence d'une trisomie 22 totale est peu probable, celle d'une trisomie 22 partielle mal définie et non encore prouvée formellement. L'absence de possibilité de comparaison du syndrôme II de délétion G avec un syndrôme en contretype, ne permet pas de définir plus précisément ce syndrôme de délétion. D'autre part, l'interprétation des signes rares de ce syndrôme comme étant ceux d'une trisomie partielle reste hypothétique.

EAU XXIII - Comparaison des signes cliniques de "trisomie" et de délétion 22.

	TRISOMIE 22 ?	TRISOMIE 22 PARTIELLE ?		DELETION 22	
	BASS (20)	SANDS (276)	CAT-EYE-SYNDROME	13 CAS	CAS PERSONNEL
mental	+ + +	+ + +	+	+ + +	+ + +
nie	Hypertonie (paraplégie spastique)	—	—	+	+
sions	+	—	—	+ −	—
ophie	+ +	Courte stature	+ −	+ −	courte stature
phalie	+	—	—	+	+
res	normaux	macrognathie	normaux	normaux (1 cas rétrognathie)	Prognathisme maxillaire supérieur
ies oculaires	Colobome irien droit	—	Colobome iris, choroide et rétine - Strabisme mystagmus - microphtalmie - exotropie	— (1 cas : colobome iris et choroide)	exorbitisme Cataracte - Myopie - opacités du cristallin choroidose
hus	—	—	+	+	+ −
palpébrales t en dehors	—	+	+	— (1 cas : Stoll)	—
es paupières	—	+ (G)	—	+	—
préauriculaires	+	—	+	—	—
palatine	+	—	—	— (1 cas luette bifide)	luette bifide
athie	+	—	+	— (1 cas De cicco)	—
nations rénales	—	—	+	—	—
ration anale	—	—	+	—	—
lies squelettiques	—	—	+ +	—	+ + +
oglyphes	10 BC Triradius axial t (G) et t et t'' (D)	5A, 5 BC triradius axial t (D) t' (G)	?	↗ des tourbillons - Triradius axial élevé - Triradius c absent ou déplacé Figures hypothénariennes	Pseudo pli palmaire transverse (G) - Triradius axial t et t''(G) t (D) - Indice de transversalité très bas.

CHAPITRE III

Les autres observations de délétion G qui n'ont pu être classées dans l'un des deux syndrômes

Il reste encore un certain nombre d'observations de délétion dans le groupe G qui, n'ayant pas bénéficié des nouvelles techniques d'étude du caryotype, ne trouvent place de par l'analyse seule du phénotype, ni dans l'un ni dans l'autre groupe de délétion.

Ainsi, nous avons dénombré :

- 11 observations de chromosome en anneau
- 5 observations de délétion partielle du bras long
- 1 observation avec inversion péricentrique
- 4 observations de monosomie complète

DELETIONS G NON CLASSEES			
ANNEAU	DELETION SIMPLE	INVERSION PERICENTRIQUE	MONOSOMIE
Mc ILREE et MAUREEN 1966 (197) BENSON et Coll. 1967 (23) HOEFNAGEL et Coll. 1967 (156) BLANK et LORBER 1969 (32) ZDANSKY et Coll. 1969 (345) SAY et Coll. 1970 (278) DUBOWITZ et Coll. (2 cas) 1971 (83) GROSSE et Coll. (2 cas) 1971 (138) RICHARDS et Coll. 1971 (270)	DUBOIS } cités par JACOBS } BERGER (24) SHIPMAN et Coll. 1969 (291) RICCI et Coll. 1970 (267) KELCH et Coll. 1971 (173)	BAUCHINGER et Coll. 1968 (21)	COHEN 1966 (56) AL-AISH et Coll. 1967 (3) SCHULZ et KRMPOTIC (2 cas) 1968 (286)

Ces observations sont décrites à la fin de ce chapitre, au "CHAPITRE ANNEXE"

Quelques remarques peuvent être faites :

1° A PROPOS DES OBSERVATIONS DE CHROMOSOME EN ANNEAU

Les difficultés de classement de ces observations dans l'un ou l'autre groupe de délétion, soit le syndrôme délétion 21 et le syndrôme délétion 22, proviennent :

— soit d'un phénotype normal ou presque

Ce sont les observations de Benson (23) et Mc. Ilree (197). Dans ces deux cas, l'anneau ne semble pas avoir de rapport direct avec les anomalies cliniques constatées. En effet, dans le

premier cas, lymphoedème et cubitus valgus coexistent aussi bien avec d'autres anomalies chromosomiques qu'avec un phénotype normal. Dans le deuxième cas, le chromosome en anneau est probablement un Y (Yr) et non pas un G.

— soit d'un phénotype évoquant à la fois les deux syndrômes de délétion G

Ce sont les observations de Hoefnagel (156) et Dubowitz (83). Dans le cas d'Hoefnagel, seule l'hypertonie empêche de classer cette observation dans le syndrôme II. Dans les deux cas décrits par Dubowitz, les signes en faveur d'un syndrôme I, sont : racine du nez proéminente, anomalie des ongles, cardiopathie, augmentation des boucles cubitales sur les doigts dans le premier cas et fentes palpébrales antimongoloides, anomalie rénale, malformation des ongles dans le deuxième cas.

Les signes en faveur d'un syndrôme II sont : voûte palatine ogivale, large ensellure nasale dans le premier cas, et hypertélorisme, pont nasal aplati, 10 tourbillons sur les doigts dans le deuxième cas.

— soit d'un phénotype ne comportant que très peu de signes caractérisant le syndrôme I ou II

Ce sont les observations de Dzansky (345), Say (278) et Richards (270), où les anomalies oculaires, rénales et maxillaires dans le premier cas, les fentes palpébrales antimongoloides, la racine du nez proéminente dans le deuxième cas, l'hypertonie musculaire, la micrognathie et les anomalies dentaires dans le troisième cas, sont les seuls signes pouvant orienter vers un syndrôme I.

- soit d'un phénotype évoquant un mongolisme partiel.

Ce sont les cas de Blank (32), Grosse (138) et Dzansky (345),

Cependant, dans les deux observations décrites par Grosse, les dermatoglyphes sont plus typiques d'un syndrôme II.

Dans ces observations, la constatation d'anneau de taille double dans quelques cellules, expliquerait le phénotype mongolien partiel.

L'anneau serait alors un 21 ?

Ces phénotypes variés pourraient correspondre :

— d'une part à l'existence, dans 6 cas sur 11, de mosaiques

— d'autre part, et surtout, à l'existence dans 5 cas sur 11 (156, 32, 345, 138), d'une variation de taille de l'anneau témoin des duplications-déficiences diverses responsables des signes mêlés de trisomie-monosomie, comme nous l'avons exposé.

- enfin au démasquage d'allèles recessifs situés sur le chromosome homologue intact : c'est le cas de Say, qui parallèlement à l'anomalie chromosomique fait état d'un syndrôme de Chediak-Higashi. En effet, ce syndrôme est lié à une hérédité autosomique recessive et n'est pas associé habituellement à une anomalie chromosomique en anneau.

2° A PROPOS DES OBSERVATIONS DE DELETION DU BRAS LONG ET D'INVERSION PERICENTRIQUE

L'existence d'une délétion apparente partielle du bras long d'un G, coexiste avec des phénotypes sans relation avec l'anomalie chromosomique, dans les cas de Shipman (291) et Ricci (267), laissant supposer l'existence d'une translocation équilibrée dans ces deux cas et d'un remaniement structural complexe dans le cas de Kelch (173), riche en anomalies évoquant un syndrôme surajouté.

Le sujet décrit par Shipman est atteint d'anémie de Biermer et homocystinurie. L'hémizygotisme a peut-être démasqué les gènes responsables de ces deux maladies, lesquelles ne se manifestent pas en présence d'un allèle normal.

Quant à l'observation de Bauchinger (21), elle n'évoque dans l'ensemble aucun des deux syndrômes, avec cependant des signes appartenant aux deux syndrômes (colobome de l'iris décrit dans une observation du syndrôme II, strabisme convergent, anomalies génitales et hypertonie caractéristiques du syndrôme II).

3° A PROPOS DES OBSERVATIONS DE MONOSOMIE COMPLETE

Le phénotype, de l'observation de Cohen (56), est apparemment sans rapport avec la monosomie G à l'état de mosaique. La cyclopie est considérée comme la manifestation la plus sévère d'arhinencéphalie. Or, l'arhinencéphalie a été associée à d'autres anomalies chromosomiques, mais aussi à des caryotypes normaux. La question, est de savoir quel est le rôle joué par les 18 % de cellules anormales dans un syndrôme polymalformatif aussi important.

Dans l'observation de AL-Aish (3), seules l'hypertonie, les fentes palpébrales en bas et en dehors, l'hypogammaglobulinémie, pourraient orienter vers un syndrôme I. Malgré l'examen soigneux d'un grand nombre de cellules montrant une monosomie apparemment complète, l'hypothèse est émise d'une translocation non mise en évidence par la technique standard d'étude du caryotype.
Dans les deux observations décrites par Schulz et Krmptotic (286), la monosomie G affecte seulement un certain nombre de cellules. Le phénotype n'évoque pas l'antimongolisme. Dans le deuxième cas, les anomalies faciales et des extrémités, sont typiques du mongolisme, tandis que dans le premier cas les anomalies décrites rappellent en partie le syndrôme II.

EN CONCLUSION, la variation des phénotypes observés au cours de ces observations, ne permet pas une classification dans l'un des deux syndrômes de délétion G.

CHAPITRE ANNEXE

I/ LES OBSERVATIONS DE MONOSOMIES 22

1º OBSERVATIONS DE CHROMOSOME 22 EN ANNEAU

a) identifiées d'après le seul phénotype

1er cas : TALVIK T.A. et Coll. 1969 (309)

Il s'agit d'un garçon né à terme après un accouchement normal P : 3,900 kg, T : 50 cm, P.C. : 36 cm).

Les parents sont âgés de 29 ans à la naissance de l'enfant. Le sujet est né d'une quatrième grossesse de la mère. La première grossesse a été interrompue artificiellement, la seconde s'est terminée par un avortement spontané au troisième mois ; la troisième grossesse donna le jour à un garçon en bonne santé.

Au deuxième mois de la quatrième grossesse, la mère fut hospitalisée pour menace d'avortement.

— Deux ans et demi avant la naissance du propositus, le père a travaillé comme manipulateur en radiologie durant un an et demi et pratiquement sans protection.

— Aucun renseignement sur les antécédents familiaux et collatéraux des parents n'a pu être obtenu.

— Au cours des premiers mois l'enfant souffrit à plusieurs reprises de diarrhée et d'infection rhino-pharyngée.

A l'âge de trois ans et demi l'examen montre :

— Un enfant grand, mince (T : 104 cm, P : 16,1 kg) avec une légère microcéphalie (P.C. : 48 cm)

— Un léger retard psycho-moteur, (se met debout à 12 mois et marche en étant soutenu à 20 mois).

— Une hypotonie musculaire.

— Quelques anomalies :

Hypertèlorisme, épicanthus, oreilles avec petits lobes, cloison nasale épaisse.

On ne découvre pas d'anomalie des organes internes. Il existe des troubles de la coordination et de l'équilibre.

— Dermatoglyphes :

Pli palmaire transverse droit à peine marqué, triradius axial t et t' des deux côtés, sept tourbillons sur les doigts (1 chez le père, 0 chez la mère). La somme des stries est élevée.

Boucle cubitale dans la région hypothénarienne.

Figure inhabituelle dans la région thénarienne sur la paume gauche.

L'indice de transversalité est élevé (30 à droite, 31 à gauche).

— Examens complémentaires :

Les examens courants sont normaux hormis une légère diminution des thrombocytes (167.000/mm3). Les dosages enzymatiques, de même que l'étude des sous-groupes sanguins et sériques n'ont pas été effectués.

— Etudes cyto-génétiques :

L'étude des leucocytes du sang périphérique, dans 77 métaphases montre :

Un nombre modal de 46 chromosomes et dans chaque cellule, la présence d'un chromosome en anneau dans le groupe G à la place d'un chromosome normal.

Les études auto-radiographiques montrent que le chromosome en anneau se replique rapidement dans le groupe G.

Le caryotype des parents est normal.

Une observation de Mikelsaar (207) est consacrée aux études autoradiographiques (thymidine tritiée) de plusieurs cas, dont celui-ci.

Nota : abréviations utilisées : PC (périmètre cranien) P(poids) T (taille) QD (quotient de développement) ECG (électrocardiogramme) EEG (électroencéphalogramme) FO (fond d'œil) UIV (urographie intra veineuse) PPU (pli palmaire unique) LCR (liquide céphalo rachidien) PAL (phosphatases alcalines leucocytaires)

2ème cas : **PODUGOLNIKOVA et BLUMINA 1970 (256)**

- Une fille est née, à terme, avec un poids de naissance de 2,400 kg.
- Les parents sont âgés de 22 ans (mère) et 25 ans (père) à la naissance de l'enfant.
- Il n'y a pas d'anomalie dans la famille. Les parents ne sont pas consanguins ; ils sont mentalement normaux.
- La mère a eu trois grossesses : de la première est née un garçon en bonne santé, âgé de 6 ans. La deuxième s'est terminée par un avortement provoqué et la troisième à donné le jour à notre sujet.

Pendant un an et demi et jusqu'au début de la grossesse, la mère a pris un médicament anti-conceptionnel (contraceptine).
La grossesse fut perturbée par des vomissements continuels et par des métrorragies à partir de 4 mois 1/2
L'enfant a contracté : la varicelle à 6 mois (forme bénigne), une pneumonie sans complications à 1 an 1/2.
L'examen à l'âge de 4 ans 1/2 montre :

- une hypotrophie notable (P = 11 kg, T = 92 cm)

L'enfant a été examinée auparavant dans un service d'endocrinologie et le diagnostic porté était celui de "nanisme d'origine cérébrale".

- un retard psycho-moteur qui s'est manifesté dès la naissance. Le retard de langage est très marqué. L'activité de compréhension est très affaiblie. La mémoire a un caractère mécanique.
- une hypotonie généralisée
- une dysmorphie cranio-faciale :

exostose des os frontaux, hypertélorisme, palais ogival. Les cheveux s'implantent bas dans le cou. Ce dernier est court avec ptérygium.

- Il n'y a pas d'anomalie des organes internes. Le périmètre thoracique est de 46 cm.
- Dermatoglyphes :

Sur les doigts, à droite : 4 tourbillons et 1 boucle cubitale
Sur les doigts, à gauche : 4 tourbillons et 1 boucle cubitale
triradius axial t'
Indice de Cummins = 31 (à gauche) 30 (à droite)
Une figure particulière, rarement trouvée chez les sujets normaux, est remarquée sur l'éminence thénar de la main gauche (comme dans le cas de Talvik)

— Examens biologiques :
Recherche de l'acide phénylpyruvique dans les urines négative
Réaction de BW, recherche de toxoplasmose = négatives
Les sous-groupes sanguins, les dosages enzymatiques n'ont pas été faits.
— Examens complémentaires :
Fond d'œil, EEG, radiographie du crâne : normaux
— Examen cyto-génétique :
Il fut pratiqué sur le sang périphérique à deux reprises selon la méthode de Moorhead.
50 cellules furent examinées.
Quelques cellules contiennent moins de 46 chromosomes (perte fortuite de chromosomes).
Toutes les autres cellules ont 46 chromosomes dont un petit anneau dans le groupe G.
La formule sexuelle est : XX
L'anneau ne varie pas de taille. Sa forme change en fonction de l'angle sous lequel il est vu.
Chromatine sexuelle : dans 24 % des cellules examinées.
La formule caryotypique est : 46,xx,Gr
Le caryotype des parents est normal.
Cette enfant, selon l'auteur, ressemble au patient décrit par Talvik,.
Mikelsaar et l'auteur lui-même (207) examinent un peu plus tard le caryotype avec la méthode autoradiographique : l'anneau dans le groupe G, se replique lentement, alors que dans le cas de Talvik (309) l'anneau se repliquait rapidement. Il existe donc une discordance entre les phénotypes (présentant des analogies) et les résultats de l'autoradiographie, dans ces deux observations. La replication de l'ADN différente dans les deux anneaux, pourrait s'expliquer par la perte de fragments chromosomiques inégaux.

b) identifiées par marquage chromosomique

3ème cas : **WELEBER et Coll. (338) 1968 et MAGENIS (200) 1972**

Il s'agit d'une fille née normalement, dont le poids de naissance est de 2,800 kg.

- Aucun antécédent pathologique chez les parents âgés de 24 et 23 ans à la naissance de l'enfant. Cependant, une sœur de la mère a un garçon retardé mentalement qui n'a pas été examiné:
- Après la naissance du sujet, la mère eut un avortement spontané du premier trimestre.

A l'âge de 28 mois, l'examen montre :

- l'absence d'hypotrophie, mais une microcéphalie (PC = 44 cm)
- un retard psycho-moteur (âge moteur de 16 mois, âge mental de 15 mois).
- une hypotonie marquée et généralisée.
- des malformations :

Ptose des paupières qui sont violacées, épicanthus, aplatissement de la racine du nez, oreilles grandes, luette bifide. Syndactylie cutanée bilatérale des 2e et 3e orteils. Discret genu recurvatum.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 7 tourbillons (4 chez les parents)
2 boucles cubitales
Triradius axial en t' à droite, en t'' à gauche
Triradius sous digital b, absent à gauche
Triradius sous digital c, interdigital
Boucle oblique dans le 4ème espace interdigital
Dans la région hypothénarienne : une boucle cubitale
Plante du pied : grande boucle distale à gauche et un tourbillon à droite.

— Examens complémentaires :
électrophorèse de l'hémoglobine normale
Immunoélectrophorèse : normale
phosphatases alcalines leucocytaires normales.
Groupes sanguins, sériques, marqueurs proteiques et enzymatiques : l'hétérozygotisme du patient pour les gènes des groupes sanguins Rh et Kidd ainsi que pour les gènes de phosphatase acide et adénylate kinase exclut ces derniers du segment délété.
EEG : normal
Radiographies osseuses : seul le bassin montre des anomalies avec une augmentation de l'angle iliaque (70°) et acétabulaire (29°5).

— Etudes cyto-génétiques :
sexe chromatinien normal.
Une culture de leucocytes du sang périphérique faite à 4 reprises montre : 54 cellules contenant 46 chromosomes dont un chromosome du groupe G anormal. Il apparaît soit sous forme dense ou en deux parties. A la prophase, on individualise un anneau.
Les études autoradiographiques n'ont pas permis d'identifier le chromosome délété.
Le caryotype des parents est normal.
Magenis en 1972 (200) identifie par la méthode de fluorescence, le chromosome en anneau : il s'agit d'un 22.

4ème cas : **WARREN et RIMOIN (334) 1970, et WARREN et Coll. (335) 1973**

Il s'agit d'une fille née normalement, avec un poids de naissance dépassant 3 kg 500.

- Les parents non consanguins sont âgés de 30 et 33 ans à la naissance de l'enfant.
- Un de ses frères est quadriplégique et mentalement retardé. Un cousin germain du côté paternel est oligophrène et épileptique.
- Au cours des premiers mois, l'enfant vomit souvent et est très hypotonique.

L'examen à l'âge de 6 ans montre :

- l'absence d'hypotrophie
- un retard mental (QI = 28) et une agitation incessante (le retard de langage est très prononcé)
- un syndrôme dysmorphique :

épicanthus, ptosis bilatéral des paupières, voûte palatine ogivale, syndactylie bilatérale des II et III orteils, raccourcissement des cinquièmes doigts, abduction des métatarsiens du pied droit.

- Dermatoglyphes : Sur les doigts : 5 boucles cubitales, 1 boucle radiale, 1 tourbillon
Triradius axial en t à droite, en t'' à gauche. Tourbillon dans la région hypothénarienne gauche.
Sur la plante des pieds : grands tourbillons au niveau des deux aires hallucales.

- Examens biologiques :
Examens de routine normaux
L'étude des groupes sanguins chez l'enfant et ses parents permet d'exclure du segment délété les locus responsables de la formation de MN, Duffy, haptoglobine.

- Les radiographies du squelette : montrent simplement une déformation des pieds en varus.

- Etudes cyto-génétiques :
Une culture de leucocytes du sang périphérique et de fibroblastes de la peau, par la technique standard montre : 46 chromosomes, dont un autosome du groupe G remplacé par un petit chromosome ayant les caractéristiques morphologiques de l'anneau. Le caryotype des parents, du frère et du cousin anormaux, ne montrent pas d'anomalie.
En 1973 l'auteur réexamine le caryotype avec la méthode de fluorescence : l'anneau est un 22 ce qui confirme l'hypothèse formulée en 1970 et basée sur le phénotype seul : le syndrôme I de délétion G est lié à la délétion du chromosome qui est en triple exemplaire dans le mongolisme et le syndrôme II de délétion G résulte de la délétion du chromosome 22.

5ème cas : **CHAUVEL et coll. (54) 1972 et WARREN et coll. (335) 1973**

- un sujet masculin est né au terme d'une grossesse de 37 semaines avec un poids de naissance de 2,950 kg.
- les parents âgés de 23 et 29 ans sont atteints de surdité.

A 13 mois l'examen montre :

- un retard mental pas très accusé (QI = 67) (Cattel Infant Intelligence Scale)
- une hypotonie
- une hypotrophie P = 9 kg, T = 71 cm et microcéphalie de moyenne importance
PC = 45,5 cm
- un syndrôme malformatif discret :
épicanthus bilatéral, légère ptose des paupières, voûte palatine un peu ogivale.
- Dermatoglyphes :
sur les doigts : 6 boucles cubitales, 4 tourbillons
triradius axial en t'' des deux côtés. Le triradius sous-digital b est déplacé à droite, le c est absent des deux côtés. Dans la région hypothénarienne : gros tourbillon.
- Examens biologiques :
Pas d'anomalie dans la transmission des groupes sanguins.
screening (urines) : normal
- EEG et radiographies : normaux
- Etudes cyto-génétiques :
Le caryotype étudié à partir des lymphocytes et des fibroblastes montre : 41 cellules dont le caryotype est : 46,xy,G– et 62 cellules dont le caryotype est 46,xy,Gr
En 1973, Warren (335) identifie le chromosome en anneau comme un 22 (fluorescence)

6ème et 7ème cas : **CRANDALL et coll. (65) 1972**

1ère observation :

- un sujet masculin est né au terme d'une grossesse de 33 semaines avec un poids de naissance de 2,863 kg.
- La mère est âgée de 20 ans à la naissance de l'enfant. La grossesse s'est déroulée normalement et il n'y a pas eu d'avortement.

L'examen montre :

- une hypotrophie (taille et poids sont inférieurs à la normale)
- une microcéphalie
- un retard mental sévère (QI = 10) et des accès de grand mal épileptique.
- un syndrôme dysmorphique mineur :
épicanthus, grandes oreilles décollées, voûte palatine ogivale.
- Dermatoglyphes :
Triradius axial t des deux côtés
Sur les doigts : 5 boucles cubitales, 4 arches, 1 tourbillon.
Triradius sous-digital c normal.

- Examens biologiques :
hémogramme, examens urinaires de routine et chromatographie des acides aminés urinaires normaux. PAL et immunoélectrophorèse : normales.
- radiographies osseuses : normales
- Etudes cyto-génétiques :
L'étude des lymphocytes du sang périphérique (30 cellules) et des fibroblastes (30 cellules) montre le caryotype suivant : 46,xy,Gr.
La méthode de fluorescence identifie l'anneau comme un 22 r.
Dans toutes les cellules étudiées l'anneau a la même petite taille.
Les membres de la famille n'ont pas été examinés.

2ème observation :
- Un sujet masculin, le plus jeune de quatre enfants, est né au terme d'une grossesse normale de 40 semaines avec un poids de naissance de 2,169 kg.
- La mère est âgée de 36 ans à la naissance de l'enfant. Elle n'a pas eu d'avortement.

L'examen montre :
- un retard mental sévère (QI = 22)
- une microcéphalie
- une hypotrophie
- des malformations mineures :
épicanthus, voûte palatine ogivale, bouche entrouverte constamment, oreilles décollées.
- Dermatoglyphes :
Sur les doigts : 9 tourbillons, 1 boucle cubitale.
Triradius axial t' des deux côtés
Triradius c normal
- Examens biologiques :
Examens de routine, immunoélectrophorèse, chromatographie des acides aminés urinaires, et PAL : normaux.
L'étude des groupes sanguins, enzymes sériques et globulaires, marqueurs protéiques, ne montrent pas d'anomalie de transmission. Les gènes pour ABO, Rh, MNS,AK,Gm et PGM, ne sont pas sur la portion de chromosome délété.
- Radiographies osseuses : normales.
- Etudes cyto-génétiques :
L'analyse des lymphocytes du sang périphérique et des fibroblastes de la peau montre le caryotype suivant : 46,xy,Gr (30 cellules de chaque tissu sont examinées). Un chromosome 22 en anneau est identifié par fluorescence. Dans toutes les cellules examinées, le chromosome en anneau apparaît petit et de taille invariable.
Un chromosome 22 a des satellites très fluorescents chez le proposant et son père, donc le 22 qui s'est transformé en anneau serait hérité de la mère.

8ème cas : **LINDENBAUM et Coll. (190) 1973**

- Deux jumelles sont nées à terme avec un poids de naissance de 2,300 kg et 2,350 kg
- La mère est âgée de 24 ans à la naissance des enfants.
- Elle a eu un avortement spontané à 6 mois de gestation et 3 autres enfants normaux.

L'examen à 5 ans 3/4 montre :
- un retard mental sévère, apparu à partir de la 2ème année. Elles ont aussi une agitation incessante et sont très excitées (poussent des cris étranges). A 4 ans 3/4 l'âge social est inférieur à 2 ans (Vineland Scale) et le QD est de 35-40 (Merril-Palmer test). Cependant à 13 mois, elle marche seule.
- une taille un peu au dessous de la moyenne (110 cm et 111 cm), un poids normal de 19,100 kg et 17,900 kg)
- une légère microcéphalie : PC = 49 cm.
- un syndrôme dysmorphique :
Pont nasal aplati, discret épicanthus, dyschromie de l'incisive supérieure droite, hernie inguinale droite. La peau est finement duvetée ; chez l'une des jumelles existent deux petits naevi pigmentaires.
- Dermatoglyphes :
Il n'existe aucune particularité chez le sujet, ses frères et sœurs et ses parents. Le compte total de stries est de 133 et 132 (jumelles).(121 chez le père, 19 chez la mère)

- Examens biologiques :

Cholestérol, acique urique, chromatographie des acides aminés urinaires : normaux.

- Radiographies osseuses :

anomalies au niveau du crâne : soudure prématurée des sutures crâniennes, voûte épaissie, sinus frontaux et éthmoidaux trop développés. Le squelette est par ailleurs normal, de même que l'âge osseux.

- Etudes cyto-génétiques :

La culture des lymphocytes et des fibroblastes chez les deux jumelles montre le caryotype suivant : 46,xx,Gr.

L'utilisation de la méthode de fluorescence et de la méthode Seabright modifiée (digestion enzymatique par la trypsine) identifient l'anneau comme un 22. 50 cellules en métaphase sont examinées chez chaque jumelle. L'une possède 48 cellules à 46,xx,Gr et 2 cellules à 45,xx,G– et l'autre : 47 cellules à 46,xx,Gr, 2 cellules à 45,xx,G–, 1 cellule à 46,xx,Gr avec anneau dicentrique de taille double.

Le caryotype des parents et des frères et sœurs est normal.

9ème et 10ème cas : **NOËL** (observation rapportée par Lindenbaum) (236)

Il s'agit de deux cas non apparentés, avec retard mental sévère et anomalies mineures au niveau du faciès.

L'anneau est identifié par les bandes G.

11ème cas : **NELSON 1972 (227)**

Un garçon est atteint d'entéropathie avec déperdition protéique, de malformations diverses et l'examen du caryotype montre une délétion d'un chromosome 22.

L'auteur divise les anomalies en 3 groupes :

1o L'entéropathie qui entraine un oedème par hypoprotéinémie, et existe depuis la naissance. L'étude au chrome 51 montre une perte anormale des protéines au niveau gastro-intestinal. Les biopsies montrent une atrophie des villosités du jejunum. Une maladie caeliaque est exclue.

2o Les anomalies immunologiques

Diminution des IgG ; absence d'anticorps après vaccination.

Les anomalies immunologiques ne sont pas caractéristiques d'un syndrôme connu jusqu'alors. Cependant, on connait des déficits immunitaires avec troubles digestifs (diarrhée, stéatorrhée) ; la déperdition protéique pourrait donc être secondaire aux désordres immunitaires. L'étiologie et la relation entre ces deux anomalies est encore inconnue.

3o L'anomalie chromosomique

Il existe :

- un retard mental
- une hypotonie généralisée
- une microcéphalie
- une hypotrophie
- des malformations telles que : épicanthus bilatéral, colobome choroidien bilatéral, petit colobome de l'iris gauche, oreilles grandes, implantées bas, voûte palatine ogivale, syndactylie bilatérale des 3ème et 4ème doigts et les 2ème et 3ème orteils se recouvrent.

Il existe une ligne simienne sur la paume gauche.

Les examens complémentaires sont normaux (biopsie musculaire, électromyographie, ECG, dosage des enzymes sériques et analyse du LCR).

L'EEG montre une activité de faible amplitude.

L'étude des chromosomes par les bandes G, montre un chromosome 22 délété en forme d'anneau.

12ème cas : **STOLL et Coll. 1973 (303)**

Une fille est née avec circulaire du cordon. Le poids de naissance est de 4,250 kg. La grossesse a été normale, sans fièvre, ni éruption, ni prise de médicament. Il n'y a pas eu d'irradiation, ni d'avortement.

L'examen à l'âge de 3 ans 1/2 montre :

- un retard psycho-moteur (A 1 an : ne se tient pas assise ; à 2 ans 1/2 : ne marche pas ; à 3 ans 1/2 : ne parle pas. Le QD est de 16 mois 8 jours.

Le périmètre cranien est normal (PC = 51 cm)

- une hypotonie généralisée
- Le poids et la taille sont supérieurs à la normale (P = 16,800 kg ; T = 100 cm)
- un syndrôme dysmorphique :

crâne allongé verticalement, fentes palpébrales en bas et en dehors, épicanthus, hypertélorisme, aplatissement de la racine du nez. Les cheveux sont implantés bas en avant et latéralement, le front est rectiligne et court. Le palais est ogival, les incisives antérieures se chevauchent, la bouche est petite, les piliers du philtrum sont peu développés. Les cils des paupières supérieures sont très longs et les sourcils se rejoignent sur la ligne médiane. Le lobule de l'oreille est peu développé, l'anthélix est large, l'antitragus proéminent, la conque profonde.
Les mains sont courtes et trapues, les doigts boudinés. Il y a une clinodactylie des V doigts et V orteils.
Les pieds bots valgus ont été opérés plusieurs fois.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 7 tourbillons, 3 boucles cubitales
Triradius axial en t' à droite, en t et t'' à gauche.
Indice de transversalité : 27 à droite, 30 à gauche. Il n'y a pas d'image dans la région hypothénarienne.

- Examens biologiques :

Les constantes biologiques dans le sang, la chromatographie des acides aminés urinaires et sanguins sont normales.

- Le F.O. est normal. L'exploration de l'activité thyroidienne est normale.
- Radiographies osseuses :

Les métatarsiens (sauf le I) sont allongés, leur tête renflée, leur corps aminci, leur extrémité distale à peine dessinée.
Les autres radiographies (crâne, bassin, colonne) sont normales - L'âge osseux est normal.

- Etudes cyto-génétiques :

La formule caryotypique est : 46,xx,Gr. La dénaturation thermique ménagée (bandes R) montre qu'il s'agit d'un chromosome 22 r. L'anneau prend une configuration différente d'une mitose à l'autre. De plus, il est absent dans quelques plaques de métaphase : 32 cellules (sur les 100 examinées) ont 45 chromosomes du fait de l'absence d'un chromosome 22. Le caryotype des parents est normal.

13ème cas : **LARGET-PIET et Coll. (180) 1974**

Un garçon est né au terme d'une grossesse normale (P = 3,300 kg, T = 50 cm)
Le père et la mère sont âgés de 25 ans à la naissance de l'enfant.
La mère a eu un avortement à 1 mois de grossesse, avant la naissance de l'enfant.

L'examen à l'âge de 27 mois, montre :

- un retard psycho-moteur (ne marche pas, mais se tient debout avec appui. Il sourit, suit du regard mais ne parle pas) QD = 10 mois
- une hypotonie
- une courte stature (T= 80 cm) Le poids (12,500 kg) est normal.
- une microcéphalie (PC = 48 cm)
- un syndrôme dysmorphique discret :

fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, épicanthus bilatéral, nez légèrement aplati à la base, arrondi à l'extrémité, narines triangulaires. La bouche est petite, en chapeau de gendarme ; la cavité buccale est normale. Le menton est en retrait. Au niveau des oreilles : hypertrophie de l'anthélix, le tragus et l'antitragus sont petits. Il existe un angiome au niveau du front. Le cou est court. Il existe une clinodactylie des V doigts et une petite palmature entre le 2e et le 3e orteil à droite. La verge est augmentée de volume.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 7 boucles cubitales, 1 boucle radiale, 2 tourbillons.
1 figure hypothénarienne à gauche
1 pelote en 9
Indice de transversalité = 29 à droite, 35 à gauche.

- Examens biologiques :

Hémogramme, 17 cèto et 17 OH cétostéroides, screening (urines) : normaux.
La chromatographie des lipides neutres montre une augmentation des triglycérides et des acides gras libres. La chromatographie des phospholipides montre une augmentation des lécithines et des acides phosphatidiques.

Il n'existe pas d'anomalie dans la transmission des groupes sanguins.

- Radiographies osseuses :

crâne, thorax et membres inférieurs : normaux. Il n'existe aucun point épiphysaire métacarpien.

- Le F.O. est normal

EEG : tracé de sommeil altéré, mettant en évidence des anomalies paroxystiques diffuses.

Encéphalographie gazeuse : élargissement des sillons péricérébraux prédominant à gauche.

- caryotype :

Réalisé à partir d'une culture de lymphocytes du sang périphérique, il montre dans les 35 mitoses examinées : 46 chromosomes dont un chromosome G en anneau que la technique de dénaturation thermique ménagée révèle être un 22.

Le caryotype des parents est normal.

2o OBSERVATION DE DELETION PARTIELLE DU BRAS LONG DU CHROMOSOME 22

Une seule observation est identifiée d'après le phénotype :

REISMAN et Coll. 1967 (261)

L'enfant nait à 7 mois ; son poids de naissance est de : 1,500 kg
Le père âgé de 26 ans et la mère de 29 ans à la naissance de l'enfant, sont issus chacun d'une nombreuse famille. On ne relève ni malformation congénitale, ni retard mental, ni mariage consanguin dans la famille. Dans les antécédents prénataux, on ne relève ni ingestion médicamenteuse, ni exposition aux radiations.
La mère a eu un avortement spontané antérieurement à la naissance du sujet.

L'examen à l'âge de 3 ans montre :

- un retard psycho-moteur : marche à 3 ans, QI = 22 (Cattel Infant Intelligence Scale), âge mental = 8,2 mois.
- Des accès de grand mal épileptique
- une hypotonie accentuée
- l'absence d'hypotrophie

P = 13,6 kg, T = 94 cm

- un syndrôme dysmorphique :

épicanthus bilatéral, hypertélorisme, ptose des paupières, pont nasal aplati, voûte palatine ogivale, oreilles implantées bas, syndactylie partielle des II et III orteils du pied droit.
Il existe peut-être une sténose valvulaire aortique.

- Dermatoglyphes :

Boucles sur les doigts
Triradius palmaire axial en t
Triradius sous-digitaux normaux
Images de tourbillons

- Examens biologiques :

Chromatographie urinaire des acides aminés et immunoélectrophorèse normales. Phosphatases alcalines leucocytaires et G-6-P-D normales
La comparaison des groupes sanguins du patient et de ses parents, ne montre pas d'anomalie dans la transmission des différents facteurs.

- EEG : légèrement dysrythmique.
- UIV : normale
- Radiographies osseuses :

Age osseux : 18 mois (âge réel : 36 mois)

- Etudes cyto-génétiques :

Chromatine sexuelle négative.
L'étude du caryotype à partir des leucocytes du sang périphérique, de la moelle, de la peau montre 46 chromosomes dans toutes les cellules examinées. Un chromosome anormal dans le groupe G se présente sous forme d'un petit fragment de chromosome avec centromère.
Ce chromosome délété ne porte pas de satellites. Dans quelques cellules les bras courts sont visibles.
Une structure en anneau, ou une translocation entre le chromosome 22 et un autre chromosome ne peuvent être exclues. Le chromosome Y est identifiable. Morphologiquement le chromosome délété semble appartenir à la 22ème paire.
Le caryotype des parents est normal.

Le patient meurt quelques mois plus tard, brûlé par du Kérosène.

3º OBSERVATION DE MONOSOMIE 22 COMPLETE

Une seule observation est identifiée par les bandes Q

DECICCO et Coll. 1973 (75)

Il s'agit d'une fille née après une grossesse de 8 mois 1/2.
Son poids de naissance est de 2,200 kg.
La mère âgée de 22 ans n'a jamais eu d'avortement. Le père âgé de 22 ans est épileptique.

L'examen à l'âge de 11 jours, montre :

- une hypotrophie (P = 1,980 kg ; T = 30 cm)
- une microcéphalie (PC = 30 cm)
- quelques anomalies : yeux grands, faciès arrondi, pont nasal aplati, nuque courte avec replis cutanés, cheveux implantés bas, pouce droit malopposé et très grand. Il existe de plus, une tétralogie de Fallot et une dysplasie de la hanche droite.

L'enfant décède au bout de 15 jours et l'autopsie montre des anomalies importantes au niveau du cerveau (absence de bulbes olfactifs), du foie (le lobe gauche est aussi gros que le droit), de la rate (cinq rates accessoires dans le ligament gastro-splénique) et du cœur.

- les dermatoglyphes n'ont pas été faites.
- le dosage des plaquettes sanguines est normal.
- le caryotype : 45 cellules dans le sang périphérique ont 45 chromosomes. La méthode de Seabright (bandes G) identifie le chromosome manquant comme un 22. La formule caryotypique est donc : 45,XX,–22.

Trente et une cellules cultivées à partir des fibroblastes du poumon (post-mortem) montrent 45 chromosomes (45,XX,G–).
Aucun réarrangement dans la structure des chromosomes n'est mis en évidence.

II/ LES AUTRES OBSERVATIONS DE DELETION G QUI N'ONT PU ETRE GROUPEES DANS L'UN DES DEUX SYNDROMES

1° OBSERVATIONS DE CHROMOSOME EN ANNEAU

1er cas : Mc ILREE et MAUREEN (197) 1966

Un homme de 28 ans, dont le père et la mère étaient âgés de 26 et 27 ans à la naissance de l'enfant est examiné pour stérilité.

- L'examen physique et mental se révèlent entièrement normaux.
- Le liquide séminal montre une azoospermie. L'étude microscopique des tubes séminifères montre que la spermatogénèse ne se poursuit pas au-delà de la première division.
- Le caryotype à partir des cellules sanguines et de la peau montre : 46 chromosomes dont un chromosome en anneau à la place d'un petit autosome acrocentrique : 46,xy,Gr

Le caryotype des parents est normal.

En résumé : découverte fortuite d'un chromosome en anneau dans les cellules du sang et de la peau d'un homme de 28 ans, stérile, mais sans autre anomalie. Cette observation illustre le seul cas de chromosome en anneau dans les cellules du sang et de la peau coexistant avec un phénotype normal.

2ème cas : BENSON P.B. et Coll. (23) 1967

Benson étudie le caryotype de 37 malades porteurs d'un lymphoedème primaire ; 31 sont normaux et les 6 autres présentent les anomalies suivantes :

- 5 ont une anomalie de gonosome.
- la 6ème a une anomalie autosomique représentée par un chromosome en anneau dans le groupe G. Ce dernier cas concerne une femme de 37 ans ayant un cubitus valgus et un lymphoedème de la jambe gauche apparu à l'âge de 16 ans. La lymphographie objectivait une hypoplasie des lymphatiques au niveau de la cheville et du pied gauche.

Le caryotype montre un chromosome en anneau à la place d'un des autosomes du groupe G dans 4 % des leucocytes du sang périphérique. L'analyse chromosomique des fibroblastes est normale. 46,xx/46,xx,Gr

On conçoit que le petit nombre de chromosomes en anneau retrouvé (dans 4 % des leucocytes seulement) altère peu le phénotype. Les deux seules anomalies retrouvées : cubitus valgus et lymphoedème n'ont jamais été signalées dans les autres observations.

3ème cas : HOEFNAGEL et Coll. (156) 1967

Il s'agit d'une fille née au terme d'une grossesse normale et dont le poids de naissance est de 2,858 kg.

- Les parents en bonne santé, sont âgés de 23 et 24 ans à la naissance de l'enfant.
- un oncle maternel de l'enfant, a une légère asymétrie congénitale entre l'hémicorps droit et gauche (MSG et MIG plus grands que les MSD et MID).
- Vingt deux mois avant la naissance de l'enfant, le père a subi des examens radiographiques pour un traumatisme crânien.

Examinée à 5 mois, l'enfant montre:

- une légère hypotrophie : poids : 5,889 kg, mais la taille (65 cm) et le périmètre cranien (42 cm) sont normaux.
- un retard psycho-moteur : l'enfant ne sourit pas: Examinée à l'âge de 2 ans, le retard mental et moteur seront confirmés.
- une hypertonie avec augmentation des réflexes osteo-tendineux, clonus de la cheville.
- quelques anomalies :

pont nasal aplati, épicanthus, voûte palatine ogivale et asymétrie de la tête (côté gauche plus large que le droit). On ne note pas de différence de taille entre les extrémités droite et gauche.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 8 tourbillons et 2 boucles cubitales
Triradius axial t' à droite, t'' à gauche.
Dans la région hypothénarienne : un tourbillon à droite, un tourbillon et une boucle radiale à gauche.
PPU sur chaque paume.

- Examens biologiques :

Normaux, y compris, les phosphatases alcalines leucocytaires

L'étude des groupes sanguins, sériques et enzymatiques montre que les loci des systèmes Rh, Duffy, haptoglobine et phosphatase acide, ne sont pas sur les fragments délétés.

- Radiographies osseuses :

crâne : os wormien et asymétrie des maxillaires

hanches : index iliaque augmenté (90 à 7 mois), âge osseux normal.

- Etudes cyto-génétiques :

Effectuées à partir du sang, de la peau, elles montrent à deux reprises (155 cellules examinées) :

un nombre modal de 46 chromosomes dont un chromosome acrocentrique dans le groupe G de structure anormale, présent dans chaque cellule. Ce chromosome anormal varie peu de taille, mais change de forme. Cependant, dans plusieurs mitoses on reconnaît avec certitude 2 anneaux, dans la même cellule. L'anneau n'est pas associé à d'autres acrocentriques. Il n'y a pas apparamment de translocation. Les études autoradiographiques montrent que l'anneau se replique rapidement comme un 22. Caryotype : 46,xy,Gr

Le caryotype des parents, de la grand'mère maternelle, et de l'oncle maternel, est normal.

4ème cas : **BLANK et LORBER (32) 1969**

Enfant unique née d'un père âgé de 44 ans et d'une mère âgée de 26 ans.

Son poids de naissance est de 2,850 kg

- A 6 mois elle est hospitalisée pour hypotrophie et dyspnée
- A 10 mois, l'examen montre :
  - une hypotrophie ; poids : 5,800 kg et taille : 62,5 cm. La microcéphalie est importante (P.C. 38 cm)
  - un retard psycho-moteur ; elle ne s'assied pas seule, sourit rarement et ne réagit pas aux sons.
  - un tonus normal.
  - des malformations : au niveau du faciès : tête courte et large mais sans occiput aplati. Epicanthus et fentes palpébrales se dirigeant en haut et en dehors.

au niveau du cœur : cardiomégalie. Le cathétérisme montrait la persistance du canal artériel (opéré à 9 mois)

- Dermatoglyphes

Doigts : 6 boucles cubitales, 2 tourbillons, Triradius axial t

P.P.U. sur la paume gauche

pas de figure hypothénarienne.

- Examens complémentaires :

Pas de transmission anormale des groupes et des sous-groupes sanguins

E.E.G. : (à 16 mois) : tracé d'hypsarythmie.

- Radiographies osseuses : bassin normal.
- Etudes cyto-génétiques :

sexe chromatinien normal.

107 cellules à partir de trois cultures sanguines sont examinées et montrent :

98 cellules à 46 chromosomes

9 cellules à 45 chromosomes

Toutes les cellules à 46 chromosomes ont un chromosome anormal dans le groupe G, ce dernier apparaissant sous forme d'anneau monocentrique dont le diamètre est égal à la longueur du bras long du chromosome G le plus grand.

8 des 9 cellules à 45 chromosomes ont trois chromosomes normaux dans le groupe G, l'anneau étant absent. La formule caryotypique est donc : 46,xx,Gr/ 45,xx,G--

5ème cas : **ZDANSKY et Coll. (345) 1969**

Un enfant est atteint :

- d'une débilité mentale importante
- d'un retard de croissance portant surtout sur la taille

Ces deux anomalies font suspecter un syndrôme de Rubinstein et Taybi.

L'examen à l'âge de 16 ans 1/2 montre :

- outre le retard mental et la courte stature,
- des troubles neurologiques :

un nystagmus spontané latent à gauche, une altération vestibulaire centrale.

L'E.E.G. montre des altérations diffuses sans focalisation.

- au Fond d'œil : des taches de Brushfield, une légère exophorie.
- dermatoglyphes : les figures sur les doigts sont normales

triradius axial t

Pas de figure hypothénarienne

- Radiographies :

UIV : anomalie de la cavité pyélique droite

crâne : pariétal droit et occipital aplatis, foramen ovale agrandi. Maxillaire supérieur raccourci dans le sens transversal. Le palais est aplati. Il existe également une rétrognathie. Le maxillaire inférieur est hypoplasique, légèrement asymétrique.

- Etudes cyto-génétiques :

120 cellules sont examinées : 113 ont 46 chromosomes avec anneau, 17 ont 45 chromosomes sans l'anneau

ce qui donne le caryotype suivant :

46,xy,Gr / 45,xy,G– (85,8 % de cellules avec anneau)

On retrouve une seule cellule avec 2 anneaux. Dans 7 cellules, le chromosome 16 a une isoconstriction sur le bras long (variant morphologique normal)

Le père a un caryotype normal. Un frère du sujet, sa mère, un oncle maternel, ayant quelques anomalies phénotypiques mineures, ont le caryotype suivant : 46 / 46 Gr / 45 G– Le clone normal est prédominant.

Chez la mère, 4 cellules sur 150 ont 2 anneaux. La mère possède également le chromosome 16 avec constriction secondaire sur le bras long dans 5 cellules.

6ème cas : **SAY B. et Coll. (278) 1970**

L'auteur rapporte un cas de Chediak-Higashi associé à une anomalie chromosomique.

Un sujet de 3 ans est hospitalisé pour : adénopathies et fièvre.

Les années précédentes ont été marquées par des infections à répétition (diarrhées, amygdalites)

Les parents étaient âgés de 26 ans (mère) et 33 ans (père) à la naissance de l'enfant.

Un frère âgé de 3 mois semble normal.

Certains membres de la famille sont atteints de photophobie et calvitie.

L'examen montre :

- un léger retard mental - PC = 49 cm
- l'absence d'hypotrophie : P = 14,5 kg ; T = 92 cm
- quelques malformations :

cheveux de couleur claire (les parents ont des cheveux noirs), peau sèche qui desquame, fentes palpébrales antimongoloides, pont nasal proéminent, oreilles malformées et implantées bas, nystagmus horizontal, photophobie.

Le foie et la rate sont hypertrophiés de même que les ganglions inguinaux, sous-maxillaires et axillaires.

- anomalies biologiques :

les anomalies sanguines sont en relation avec la maladie : hypochromie, anisocytose, polychromatopsie, poikilocytose, hyperplaquettose. Dans le cytoplasme des lymphocytes et leucocytes : présence d'inclusions azurophiles. Dans le sang médullaire : hyperplasie érythroide, éosinophilie, et corps azurophiles. Ces derniers sont aussi retrouvés dans les cellules de ponction splénique. Ils ne sont pas retrouvés chez les parents, grand-parents et une tante maternelle.

- Etudes cyto-génétiques

L'étude du sang périphérique selon la méthode classique montre :

102 cellules :
- 62 avec 46 chromosomes normaux
- 19 avec un chromosome du groupe G manquant
- 17 avec un tout petit chromosome G en anneau
- 2 avec 43 chromosomes
- 2 avec 47 chromosomes

La formule chromosomique est donc :

46,xy / 45,xy,G– / 46,xyGr

Le caryotype des parents est normal

7ème et 8ème cas : **DUBOWITZ V. et Coll. (83) 1971**

Cas n° 1 : un garçon de 3,630 kg est né de parents âgés de 32 et 30 ans en bonne santé. La grossesse s'est déroulée normalement et l'accouchement a eu lieu à terme.

Un ictère néo-natal a persisté 10 jours.

A l'âge de 2 ans 1/2, l'examen montre :

- un retard psycho-moteur (marche à 22 mois, développement intellectuel équivalent à 15 mois)
- Des cheveux très pâles évoquant l'albinisme

A l'âge de 10 ans 1/2 :

- le retard psycho-moteur est toujours présent : (QI 50). Le langage est incompréhensible et l'enfant se fait comprendre par gestes. Il peut s'alimenter seul. Incontinence nocture d'urines.
- le tonus est normal. Les réflexes osteotendineux sont diminués. La démarche est ataxique
- il n'y a pas d'hypotrophie, pas de microcéphalie.
- Le syndrôme dysmorphique comprend :

des oreilles grandes, décollées, un palais ogival, une large ensellure nasale et racine du nez proéminente, une pachyonychie des ongles des deux gros orteils, ainsi que du 2ème orteil gauche mais à un degré moindre.

L'auscultation cardiaque ainsi que la radiographie thoracique objectivent une sténose mitrale.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 2 boucles radiales, 2 arches, 1 boucle cubitale (droite)
4 boucles cubitales, 1 boucle radiale (gauche)
Triradius axial t'

- Examens biologiques :

légère augmentation des α -globulines à l'électrophorèse.
Créatine phorphokinase et aldolase normales
LCR : normal
L'étude des groupes sanguins, sériques et enzymatiques ne montre rien de particulier.

- Examens complémentaires :

Radiographies : spina bifida fermé
Age osseux normal

- Etudes cyto-génétiques :

L'étude des leucocytes du sang périphérique à deux reprises, montre :
La 1ère fois : 30 cellules avec la constitution chromosomique : 46,xy,Gr
La 2ème fois : 50 cellules dont 48 avec l'anneau et 2 sans l'anneau.

46,xy,Gr / 45,xyG–

Cas no 2 :

C'est le 2ème enfant né de parents en bonne santé et âgés de 30 et 38 ans. Le poids de naissance est de 2,900 kg à terme.

A l'âge de 17 mois, on note :

- un retard psycho-moteur
- l'absence d'hypotrophie (P = 11 kg – La taille est très supérieure à la moyenne : 89 cm)
- des anomalies morphologiques :

les oreilles sont grandes, décollées, les fentes palpébrales sont en bas et en dehors, il existe un hypertélorisme très important, un pont nasal aplati.
La peau est très peu pigmentée.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 10 tourbillons
Triradius axial t'
Les deux pieds ont des tourbillons dans l'aire hallucale.

- Examen biologiques :

Phénistix : positif. Des examens sanguins et urinaires réitérés, à la recherche d'une phénylcétonurie ne confirment pas le premier examen.

- L'âge osseux est très diminué

A l'âge de 3 ans :

- A l'occasion d'une hématurie, découverte à l'UIV, d'un rein bifide à gauche et d'une excrétion très médiocre à droite. Huit mois plus tard, découverte d'un néphroblastome gauche qui sera réséqué, en même temps que la moitié gauche d'un rein en fer à cheval. C'est à cette occasion, que l'on remarque une pachykoilonychie des I et II orteils.

- Caryotype

1 seul examen est pratiqué à partir des leucocytes du sang périphérique.
Sur 30 cellules analysées : 29 ont 46 chromosomes dont un anneau dans le groupe G
1 à 45 chromosomes avec absence de l'anneau.

46,xy,Gr / 45,xy,G–

L'anneau est très petit, de taille constante.
Le caryotype des parents et du frère sont normaux. L'enfant décède à 3 ans et 11 mois.
L'autopsie montre des métastases très étendues.
Dans ces deux observations, l'auteur insiste sur la stabilité de l'anneau, qui ne semble pas avoir subi de cassure, duplication ou délétion.

9ème et 10ème cas : **GROSSE K.P, et Coll. (138) 1971**

Cas n° 1 :
Il s'agit d'une fille née après terme, dont le poids de naissance est de 2,400 kg, la taille de 48,5 cm et le périmètre crânien de 29,5 cm. Le coefficient d'Apgar est de 6 - (état asphyxique)

- La grand'mère paternelle est décédée de leucémie
- un oncle paternel a des accès épileptiques
- Les parents sont âgés de 18 et 22 ans à la naissance de l'enfant.
- La mère n'a jamais eu d'avortement.

Les trois premiers mois de grossesse ont été troublés par un accès infectieux grippal, et des vomissements .
L'enfant vomit fréquemment les premiers mois.
L'examen à 6 mois 1/2 montre :

- une hypotrophie : P = 5,500 kg, T = 62cm
- un retard psycho-moteur : l'éveil correspond à 5 mois.
- une microcéphalie : PC = 37 cm
- des dysmorphies :

racine du nez aplatie et élargie épicanthus. L'oreille gauche est plus grande que la droite, sa conque est profonde, elle est légèrement décollée. L'occiput est aplati, les fentes palpébrales étroites se dirigent en haut et en dehors. Le cou est court et large avec des replis cutanés.
L'hélix de l'oreille droite est replié et hypoplasique.
Une sténose du pylore est découverte à 2 mois 1/2

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 7 tourbillons, 3 boucles cubitales
Triradius axial : t' à droite, t'' à gauche.
Absence du triradius d à gauche, et du triradius c à droite. Le triradius d est déplacé dans le IV espace interdigital. Dans la région hypothénarienne, il y a à gauche : une arche carpienne et à droite : une arche cubitale et une arche carpienne.
Sur l'orteil, il y a une figure inhabituelle.

- Examens biologiques :

Le chiffre des plaquettes est augmenté. (507 : 500/mm3)
Dosages enzymatiques :
GOT, GPT , LDH, G-1-P-U-T et G-6-P-D sont normales
Phosphohexokinase et phosphofructokinase sont très augmentées.

- Examens complémentaires :

E.C.G. : normal
Echoencéphalogramme : ventricules latéraux un peu atrophiés.

- Caryotype :

Une culture sanguine selon la méthode de Moorhead montre sur 100 cellules :
- 98 avec 46 chromosomes dont un anneau dans le groupe G.
- 2 avec 45 chromosomes, sans l'anneau

L'auteur donne la formule caryotypique suivante :

46,xx,Gr

L'anneau varie de taille. Il n'y a pas de cellule avec 2 anneaux.
Le caryotype des parents est normal.

Cas n° 2
Il s'agit d'une fille, 3ème enfant de la famille, née 14 jours avant terme. Le poids de naissance est de 3,500 kg, la taille de 51 cm.

- La grossesse s'est déroulée normalement.
- Il n'y a pas d'anomalie connue dans la famille
- Le père est âgé de 33 ans et la mère de 28 ans à la naissance de l'enfant.

Au cours des premiers mois : l'enfant vomit fréquemment et boit difficilement ses biberons.

L'examen à l'âge de 15 mois, montre :

- une hypotrophie : P = 9 kg, cependant la taille (79 cm) est normale.
- une légère microcéphalie : PC = 44,5 cm
- Il n'y a pas de retard psycho-moteur notable : à 15 mois l'enfant dit : "maman", s'assied, mais ne marche pas.
- une hypotonie, musculaire et hyperlaxité ligamentaire
- des dysmorphies :

occiput aplati, pont nasal aplati et élargi, fentes palpébrales en haut et en dehors, épicanthus, boucle ouverte, langue souvent protruse, palais ogival, replis cutanés au niveau de la nuque,

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 10 tourbillons
Triradius axial : t' à gauche.
Absence du triradius c à droite, et d à gauche
Dans la région hypothénarienne : une arche carpienne des deux côtés.

- Examens biologiques :

G-1-P-U-T et phosphofructokinase : normales

- Caryotype : sur 100 cellules : 97 ont 46 chromosomes dont un anneau G
  3 ont 45 chromosomes sans l'anneau

L'auteur définit le caryotype ainsi : 46,xx,Gr

Dans 3 autres cellules : il manque des chromosomes des groupes C,D,E.
Un grand anneau, de taille double est aperçu dans quelques cellules.
Le caryotype des parents est normal.

11ème cas : **RICHARDS B.W. et Coll. (270) 1971**

L'observation concerne une fille née trois semaines avant terme dont le poids de naissance est de 2,850 kg.
Les parents en bonne santé, sont âgés de 26 ans et 30 ans à la naissance de l'enfant.
La période néo-natale est marquée par les faits suivants : ictère de durée 15 jours, hypoglycémie, anorexie et vomissements.

L'examen à 16 ans 1/2 montre :

- une obésité (62 kg) avec courte stature 147 cm)
- un retard psycho-moteur important : marche à 3 ans 1/2, ne parle pas, doit être aidée pour se laver et s'habiller.
- une hypertonie musculaire et trémulations constantes de la tête, des bras et des mains. Réflexe cutané plantaire droit équivoque. Clonus du genou et de la cheville bilatéral
- un syndrôme malformatif qui se résume à des anomalies dentaires (incisives centrales supérieures grosses et espacées), une micrognathie de la mâchoire inférieure et malocclusion de la bouche.

L'anthropométrie ne montre pas de concordances avec celle des sujets atteints de mongolisme (hormis l'index céphalique) ou d'antimongolisme.

- Puberté normale à 11 ans
- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 6 boucles cubitales, 1 boucle radiale, 3 tourbillons
Triradius axial : t des deux côtés
Pas de figure hypothénarienne.
Il n'y a aucune caractéristique de mongolisme ou d'antimongolisme

- Examens biologiques :

Acide urique (sang) normal
G-1-P-U-T : normale
Phosphokinase (CPK) très augmentée
Immunoélectrophorèse : normale.

- Examens complémentaires :

examens cardiaque, pulmonaire, oculaire, auditif : normaux
Radiographies osseuses : (crâne, colonne vertébrale, thorax, extrémités des membres : normales
Age osseux : normal

- Etudes cyto-génétiques :

Les 30 cellules sanguines examinées montrent : 46 chromosomes dont un en anneau dans le groupe G.

L'anneau est présent dans chaque cellule, normocentrique et varie peu de taille. Il n'y a pas d'anneau dicentrique.
20 cellules d'une culture de fibroblastes sont examinées et montrent :
85 % de cellules avec un anneau
15 % de cellules sans l'anneau
La formule chromosomique est définie par l'auteur :
46,xx,Gr

2° OBSERVATIONS DE DELETION PARTIELLE DU BRAS LONG ET D'INVERSION PERICENTRIQUE

a) délétion partielle du bras long

Les observations de DUBOIS et JACOBS sont citées par BERGER (24)

3ème cas : **SHIPMAN et Coll. (291) 1969**

Une fille de 15 ans est atteinte d'anémie de Biermer et homocystinurie depuis 6 ans
Les parents non consanguins ont un caryotype normal. La mère a une macrocytose. Les deux frères du sujet sont normaux.
Le caryotype du sujet montre : 46,xx,Gfr (petit fragment chromosomique).

4ème cas : **RICCI et Coll. (267) 1970**

Une fille est née avec un poids de naissance de 3,400 kg
Les parents sont âgés de 26 ans.
La grossesse a été menacée d'avortement au 3ème mois.
Elle est atteinte :
d'un spina bifida (opéré au 2ème jour)
Elle marche à 14 mois, tout en suivant un traitement orthopédique pour malformation des pieds.
A l'âge de 7 ans, en raison :
- d'un retard mental léger (QI = 7 6)
- et de quelques malformations discrètes,
des examens complémentaires sont demandés :
- dermatoglyphes :
Triradius axial tt' sur les deux paumes
Les plis de flexion sont normaux
- examens biologiques :
investigation hématologique de routine et dosage des PAL : normaux chez le sujet et sa famille.
- Caryotype :
La culture (sang périphérique) montre le caryotype suivant : 46,xx,Gq−
Le Gq− a de tout petits satellites et est souvent associé aux chromosomes D et G.
La même anomalie chromosomique est observée chez la grand'mère paternelle, le père et la sœur du sujet. Cependant chez le père et la sœur, on ne voit pas de satellites ni d'association aux autres chromosomes acrocentriques.

5ème cas : **KELCH et Coll. (173) cas n° 2 1971**

Un garçon est né au terme d'une grossesse de 36 semaines avec un poids de naissance de 1,730 kg
La mère est âgée de 29 ans et le père de 33 ans.
Le père est diabétique.
Le sujet est le 3ème enfant, les deux autres étant normaux.
Une tante maternelle, atteinte de mongolisme, est décédée à 7 mois.
L'examen à 7 mois, montre :
- une hypotrophie (P = 4,050 kg ; T = 56 cm)
- une microcéphalie : PC = 37,5 cm
- une hypertonie
- un léger retard moteur, une diminution des réflexes
Des convulsions généralisées survinrent à l'âge de 5 jours.
- des malformations :
microphtalmie, hypertélorisme, épicanthus, pont nasal aplati, oreilles implantées bas avec tragus proéminent, fente palatine partielle (2/3 postérieurs du palais et luette) micrognathie, hernie

ombilicale (intervention pour hernie inguinale bilatérale à l'âge d'un mois), testicules ectopiques, phalange distale des doigts très effilée, intervalle marqué entre les 2ème et 3ème doigts, absence d'un pli de flexion de la 1ère phalange du V doigt gauche. Il existe également une limitation de l'abduction de la hanche des deux côtés, un ptérygium au niveau des coudes et des genoux avec fossettes sur les faces d'extension.

- Dermatoglyphes :

Sur les doigts : 7 tourbillons, 3 boucles cubitales
Triradius axial t

- Examens complémentaires :

Fond d'œil : augmentation de la pression intra-oculaire et papille de Bergemeister.

- radiographies :

subluxation de la hanche gauche, et sans doute de la hanche droite.
Phalanges distales des deux gros orteils : côniques
Nez court avec déviation de la cloison.
Agénésie partielle de l'hémidiaphragme droit probable.

- études cyto-génétiques :

La technique standard montre : 46 chromosomes dont 3 chromosomes normaux dans le groupe G et l'Y normal. Le 5ème chromosome du groupe G est métacentrique, sans satellites, de taille égale à la moitié du plus petit chromosome G.
Sur 100 leucocytes, on observe :

- 92 cellules dont le caryotype est : 46,xy,Gq–
- 6 cellules " " " 45,xy,Gq–

5 cellules de la peau ont le caryotype : 46,xy,Gq–
Le caryotype des parents est normal

b) inversion péricentrique

Cas de BAUCHINGER et Coll. (21) 1968

Le sujet est le 2ème enfant de la famille.
L'étude des antécédents familiaux ne montre rien d'anormal, notamment pas de consanguinité ni irradiation chez les parents.

Pendant l'enfance sont notés :

- un retard psycho-moteur (l'enfant s'assied à 2 ans)
- des contractures au niveau des membres supérieurs fixés en pronation, et des membre inférieurs, ayant nécessité un traitement (gouttières plâtrées, des deux avant-bras, massages, intervention chirurgicale pour pieds en varus équin)

La puberté a lieu aux environs de 16 ans.

A l'âge de 20 ans, l'examen montre :

- QI = 85
- Taille : 1 m 70, P = 87,3 kg
- un syndrôme dysmorphique :

énucléation de l'œil gauche (au niveau de cet œil existait un colobome de l'iris congénital, un strabisme convergent sans paralysie des muscles de l'œil. Une blessure par pierre a entraîné une cataracte). Au niveau de l'œil existent des anomalies vasculaires peu importantes. et l'acuité visuelle est bonne.
Hypoplasie du pénis et phymosis. Orchidopexie à gauche. Forte pilosité des jambes, mais réduite au niveau des aisselles, normale au niveau du pubis. Existence d'une gynécomastie plus marquée à droite qu'à gauche.
Le bras droit est toujours en pronation. Il existe un raccourcissement des tendons des III, IV et V doigts de la main droite et des III et IV doigts de la main gauche.
Au niveau des membres inférieurs, par contre, il y a actuellement une augmentation modérée du tonus.

- Dermatoglyphes :

Triradius axial en t des 2 côtés

- Examens biologiques :

hémogramme normal sauf le nombre des plaquettes qui est diminué (100.000 / mm3)
PAL : normales
cholestérol total, transaminases : normaux
Exploration de la glande thyroide : normale
17 céto-stéroides : diminués

- Examens complémentaires :

ECG : normal

Age osseux : normal

- Etudes cyto-génétiques :

168 mitoses sont examinées et montrent :

105 cellules dont le caryotype est : 46,xy,Ginv (p–q–) et 63 cellules dont le caryotype est : 45,xy, G–

Il existe donc une mosaïque comprenant :

- une lignée majoritaire avec inversion péricentrique d'un chromosome G. Le chromosome anormal a l'aspect d'un tout petit fragment ponctiforme
- une autre lignée avec monosomie G

46,xy,G inv(p–q–) / 45,xy,G–

3o OBSERVATIONS DE MONOSOMIE COMPLETE

Quatre observations sont décrites :

1er cas : COHEN (56) 1966

Un sujet de sexe masculin nait au terme d'une grossesse de 36 semaines. Le poids de naissance est de 2,490 kg, la taille de 52 cm, le périmètre cranien de 27,5 cm et le périmètre thoracique de 30 cm.

La mère âgée de 38 ans, a déjà eu auparavant quatre enfants en bonne santé et un avortement spontané au premier trimestre de grossesse.

A La naissance, les anomalies suivantes sont constatées :

une seule orbite médiane contient les deux globes oculaires incomplètement séparés. A un centimètre au-dessus, existe une narine médiane en forme de trompe dont le conduit est bouché. Il n'y a pas de communication avec le reste de l'appareil respiratoire.

Le pouce droit est anormal

L'enfant n'a vécu que quelques heures et l'autopsie a montré, outre de nombreuses anomalies du cerveau, des hémorragies au niveau des poumons, du péricarde, de la surrénale droite et un hydrouretère bilatéral.

Une culture de leucocytes du sang périphérique montre une mosaique.

Sur 104 cellules examinées, 82 ont 46 chromosomes normaux et 22 un nombre modal de 45 chromosomes (dans 15 cellules manque un chromosome du groupe G) : 46,xy/ 45,xy,G–

Les parents et frères et sœurs ont un caryotype normal.

2ème cas : AL-AISH et Coll. (3)

Une fillette nait après une grossesse de 42 semaines avec un poids de 3,200 kg., une taille de 49 cm.

Du côté maternel, on note : des jumeaux à trois reprises et deux avortements spontanés chez une sœur jumelle de la mère

Du côté paternel : il y a des jumeaux à deux reprises, et un cas de leucémie.

Le père âgé de 27 ans subit des radiographies dentaires tous les six mois depuis 15 ans ; de 14 à 24 ans il avait une radiographie pulmonaire, tous les ans. La mère âgée de 26 ans, travaillait pendant sa grossesse dans une pièce adjacente à un laboratoire de radioisotopes.

Elle a des radiographies dentaires annuelles depuis 7 ans.

La gestation a été compliquée à trois mois par un épisode grippal et les dernièrs mois par un cedème peu important traité par chlorothiazide.

L'examen à l'âge de 4 ans et 3 mois montre :

un retard psycho-moteur

l'absence d'hypotrophie

une hémiparésie spastique gauche avec hypertonie du même côté des malformations à type de : épicanthus, fentes palpébrales en bas et en dehors, yeux largement ouverts, bouche petite, oreilles petites et implantées bas, mains petites, anomalie ombilicale.

Les dermatoglyphes montrent : 7 boucles cubitales, 1 boucle radiale, 2 tourbillons sur les doigts. Triradius axial t'. Arche cubitale et arche proximale sur l'éminence hypothénar.
Sur les pieds : 1 arche sur les gros orteils, 1 boucle péronière sur les autres orteils, 1 boucle distale dans l'aire hallucale.

Radiographies osseuses : spina bifida fermé au niveau de L5.
Age osseux : 3 ans

Les examens biologiques très complets, montrent les anomalies suivantes : Phosphatases alcalines leucocytaires un peu augmentées. Immunoélectrophorèse : diminution des IgA et β1c. Rapport : $\frac{\text{30 H cynurénine}}{\text{acide 30 H anthranilique}}$ un peu augmenté (après charge en tryptophane).

Caryotype : Les 472 plaques de métaphase étudiées à partir du sang périphérique, de la mœlle, de la peau montrent : 45 chromosomes. Un acrocentrique du groupe G est absent dans toutes les cellules étudiées. La formule est donc : 45,xx,G– . Morphologiquement ce chromosome serait un 21: Aucun fragment ou anneau n'est observé dans les tissus étudiés ; la mesure des chromosomes ne montre pas de translocation. Le caryotype des parents, du frère et de la sœur est normal.

3ème et 4ème cas : **SCHULZ, KRMPOTIC (286)**

1ère observation : Une fille nait au terme d'une grossesse de 40 semaines avec un poids de 2,200 kg La mère âgée de 31 ans a eu auparavant un prématuré mort à la naissance et deux avortements au premier trimestre de grossesse. Elle a eu un 3ème avortement après la naissance du propositus. Une cousine maternelle était atteinte de mongolisme.
Au cours des premières années, l'enfant a eu broncho-pneumonie et convulsions
L'examen à l'âge de 8 ans montre :
un retard mental
une hypotrophie (P = 10 kg)
une hémiplégie gauche et hémiparésie droite
des malformations : hypertélorisme, nez élargi et épaissi à sa base, épaté à son extrémité, oreilles grandes, proéminentes, avec hélix mal ourlé, implantées bas, yeux gros et proéminents sans exophtalmie ; le fond d'œil est normal. Il existe encore une légère rétrognathie, une protrusion de la langue et des anomalies dentaires (dents irrégulières, émail de mauvaise qualité), une dolichocéphalie. Les doigts et les orteils sont minces et fuselés. Il existe des troubles de la pigmentation(naevus pigmentaires) au niveau des chevilles.
Dermatoglyphes :
sur les doigts : 4 arches, 4 boucles cubitales, 2 tourbillons.
triradius axial t'
il existe des figures sur la paume des mains et la plante des pieds.
indice de Cummins = 31 (d) et 27 (g)
EEG : foyer épileptogène à gauche
pneumoencéphalographie : dilatation des ventricules.
Radiographies osseuses : scoliose dorsale - Retard osseux important.
Caryotype :
115 cellules sont examinées à partir des leucocytes et des fibroblastes : Il y a environ 80 % de cellules à 45 chromosomes, dont un chromosome du groupe G manquant, et 20 % de cellules à 46 chromosomes normaux : 45,xx,G– / 46,xx .
Dans quelques cellules le chromosome manquant semble appartenir à la plus grande paire du groupe G. Une nouvelle étude est faite avec la thymidine tritiée qui n'apporte aucune précision.
Le caryotype des parents et de la sœur est normal.

2ème observation : Un garçon nait à terme avec un poids de 2,500 kg.
Au cours des premières années, l'enfant a eu de nombreuses infections respiratoires et un épisode convulsif.
La mère est âgée de 20 ans et en bonne santé:
A l'âge de 7 ans, l'examen montre :
un retard mental sévère
l'absence d'hypotrophie
un tonus normal

des malformations : microcéphalie, dolichocéphalie, hypertélorisme, épicanthus, racine du nez aplatie. Les mains sont courtes avec incurvation du 5ème doigt. Le 4ème orteil recouvre le 5ème à droite. Grand naevus de la région thoracique postérieure.

dermatoglyphes :

4 boucles cubitales et 6 tourbillons sur les doigts. Triradius axial t'. Indice de Cummins = 25 (droite) et 26 (gauche)

Sur les pieds : boucle distale au niveau du 4ème espace interdigital.

Radiographies osseuses normales

examens biologiques : normaux

caryotype : La culture de leucocytes montre 40 % de cellules à 45 chromosomes, dont un chromosome du groupe G absent et 60 % de cellules à 46 chromosomes normaux : 46,xy/45,xy,G–

La culture des fibroblastes montre 27 cellules à 45 chromosomes et 24 cellules à 46 chromosomes.

Aucun fragment chromosomique ou translocation n'est aperçu. Les études à la thymidine tritiée n'ont pu déterminer l'origine du chromosome absent. Le caryotype de la famille est anormal.

CHAPITRE IV

Comparaison de notre observation personnelle avec les données cliniques du syndrôme II, et les autres observations de délétion G

Dans notre observation personnelle, le chromosome en anneau ayant été identifié comme un 22 par les bandes, nous envisagerons dans un premier temps, une mise en parallèle des données cliniques de notre observation avec celles du syndrôme II.
Dans un deuxième temps, nous rechercherons s'il existe des analogies entre notre observation et le syndrôme I d'une part, les observations non classées d'autre part.

I/ COMPARAISON AVEC LE SYNDROME II

– Il n'y a pas d'avortement spontané chez la mère de notre patiente ; cependant la grossesse a été perturbée au deuxième mois par de petites hémorragies (signalées aussi deux fois dans le syndrôme II).

– Le poids de naissance est sensiblement normal ; il l'est également dans la majorité des cas du syndrôme II

– De même que dans le syndrôme II, le pronostic vital semble bon, puisque notre patiente est âgée actuellement de 10 ans.

– Le phénotype permet de distinguer :

a) Des anomalies communes avec le syndrôme II

. Retard psycho-moteur sévère

. Hypotonie généralisée

. Dysmorphies cranio-faciales à type de : microcéphalie, épicanthus discret unilatéral, palais ogival, oreilles grandes à conque profonde avec anthélix saillant et lobule adhérent, base du nez élargie et cloison nasale épaisse, anomalies dentaires, luette bifide, crâne allongé verticalement, cheveux implantés bas.

.Syndactylie cutanée des deuxièmes et troisièmes orteils.

b) Des anomalies nouvelles, non décrites jusqu'à présent dans le syndrôme II

Parmi elles, trois sont particulièrement caractéristiques de notre malade :

. nanisme : noté dès la naissance, il s'est aggravé avec les années

. anomalies oculaires, à type d'exorbitisme, myopie, opacités cristalliniennes et sous corticales antérieures, cataracte.

Seul Nelson, dans le cas qu'il rapporte, décrit des anomalies oculaires, mais elles sont différentes de celles de notre sujet (colobome irien et choroidien).

. anomalies squelettiques qui affectent le bassin, la colonne vertébrale, le thorax, les métacarpiens. Leur importance et leur localisation différent de celles constatées habituellement dans le syndrôme II. Aucun des aspects décrits : bassin et colonne lombosacrée évoquant une maladie de Morquio, pseudo-épiphyses des deuxièmes et troisièmes métacarpiens, sternum en bréchet, n'a été mentionné dans les observations de délétion 22, De même en est-il pour l'avance dentaire, qui contraste curieusement avec le retard osseux.

Parmi les autres dysmorphies inhabituelles au syndrôme II :

. macroglossie responsable d'une proalvéolie et d'un prognathisme du maxillaire supérieur

. implantation basse du pouce et flexion (réductible) des doigts, l'index étant recouvert par les autres doigts.

. particularités dermatoglyphiques :

L'indice de transversalité est très bas : 15 (droite) et 14 (gauche), à l'inverse de ce qui a été observé dans quelques observations de délétion 22.

c) A l'opposé, des anomalies caractéristiques du syndrôme II ne sont pas retrouvées chez notre patiente

. pont nasal aplati

. hypertélorisme

. ptose des paupières

. Nombre élevé de tourbillons sur les doigts

— Etude cytogénétique

Les différentes techniques employées pour l'étude du caryotype (bandes R,G et C), ont montré 6 cellules sur 149 avec anneau de taille double, dicentrique et deux fois une pulvérisation de l'anneau. Jamais une telle variation de l'anneau n'a été rapportée au cours des observations de délétion par anneau du 22 : seul le cas de Lindenbaum (190) fait mention d'un anneau dicentrique.

Seules notre observation personnelle et celle de Lindenbaum, ont bénéficié de l'emploi de plusieurs méthodes de marquage pour l'étude du caryotype.

Ainsi, par les caractéristiques suivantes :

— retard psycho-moteur important
— hypotonie généralisée
— dysmorphies cranio-faciales et des extrémités
— absence d'anomalies viscérales et biologiques

notre observation s'inscrit dans le cadre du syndrome II de délétion G.

Mais trois anomalies nouvelles d'importance, ne sont pas typiques de ce syndrôme :

— nanisme
— anomalies oculaires
— anomalies squelettiques

Ces trois caractéristiques sont, avec l'hypotonie, les particularités les plus marquantes du syndrôme polymalformatif de notre sujet.

II/ COMPARAISON AVEC LES AUTRES OBSERVATIONS DE DELETION G

Les malformations inhabituelles du syndrôme II, que nous venons de décrire dans notre observation, seraient-elles retrouvées dans le syndrôme I et les observations non classées ?

a) Mise en parallèle avec les données du syndrôme I

— Bien que l'hypotrophie soit plus marquée que dans le syndrôme II, aucun cas de nanisme n'a été rapporté dans les observations de délétion 21.

— Les anomalies oculaires sont typiques du syndrôme I. Parmi celles-ci, la cataracte (signalée 4 fois), est apparue secondairement chez notre sujet.

— les anomalies squelettiques , localisées notamment au niveau du bassin, de la colonne vertébrale, du thorax et du crâne, sont importantes dans le syndrôme I et chez notre sujet. Cependant, les dysplasies particulières du bassin et de la colonne, qui contribuent avec le nanisme, la protrusion sternale et les pieds valgus, à donner à notre sujet un aspect de maladie de Morquio, ne sont pas décrites dans le syndrôme I. Seule la 13ème côte (décrite 4 fois au cours du syndrôme I) est une anomalie commune.

— l'implantation basse du pouce et la flexion permanente des doigts est décrite deux fois dans le syndrôme I et dans notre cas personnel.

Ces analogies retrouvées entre notre observation et le syndrôme I, en particulier cataracte et 13ème côte, décrites chacune dans quatre observations de délétion 21 dont certaines sont identifiées par les bandes, sont considérées comme typiques du syndrôme I. Ainsi, nous pensons qu'elles ne seraient pas spécifiques du syndrôme I.

b) Mise en parallèle avec les observations non classées dans l'un des deux syndrômes

Parmi ces observations, celle de Schulz (286) cas n° 1 (monosomie G avec mosaicisme) est la seule qui évoque en partie notre cas personnel.

En comparant les photographies des deux sujets, on est en effet frappé de prime abord par leur ressemblance.

Dans les deux cas, les traits du visage sont épais, les yeux proéminents, le nez élargi à sa base, la bouche entrouverte avec protrusion fréquente de la langue, les dents anormales, les oreilles grandes avec hélix mal ourlé, le crâne allongé. Cependant, seuls l'exorbitisme, les traits du visage et la macroglossie, contribuent à donner cette ressemblance des physionomies, puisque dans le cas de Schulz, on ne retrouve pas d'autres anomalies oculaires, pas de prognathisme et les malformations dentaires sont différentes .

Enfin, et surtout, il n'existe pas d'autres analogies dans le morphotype, notamment en ce qui concerne la taille et le tonus.

III/ EN CONCLUSION

Parmi les dysmorphies particulières qui font l'originalité de notre observation, certaines sont retrouvées en commun :

— avec le syndrôme I : cataracte et 13ème côte

— avec une observation de monosomie G non identifiée (qui, de ce fait, pourrait être une monosomie 22) : exorbitisme et protrusion fréquente de la langue.

Cependant, d'autres malformations : forte myopie, proalvéolie dentaire et prognathisme du maxillaire supérieur, dysplasies squelettiques particulières au niveau du bassin, de la colonne, du sternum, des métacarpiens, retard osseux contrastant avec l'avance dentaire et enfin indice de transversalité très bas à l'examen des dermatoglyphes, n'ont jamais été signalées dans les autres observations de délétion G publiées jusqu'à présent.
De même, elles n'ont pas été rapportées au cours des observations de "trisomie 22 totale ou partielle" ou présumées telles, décrites précédemment.
Il est donc impossible de conclure si ces atypies sont une expression différente, non encore décrite, de la délétion 22 ou le résultat d'une trisomie 22 partielle.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Notre observation répond aux caractéristiques décrites dans le syndrôme II de délétion G.
Mais elle se distingue aussi par des anomalies nouvelles, non rapportées jusqu'à présent au cours du syndrôme II ou dans les autres observations de délétion G, qui paradoxalement sont en contradiction avec les caractéristiques énoncées de la délétion 22.
Ainsi, parallèlement à la discrétion des anomalies squelettiques et à l'absence d'anomalies oculaires dans le syndrôme II, il existe un nanisme, des malformations du bassin et de la colonne et des anomalies oculaires très importantes dans notre observation.

Comment expliquer cette variabilité relativement importante des malformations dans les observations du syndrôme II et notre observation en particulier ?
La plupart des observations du syndrôme II, ont trait à un chromosome en anneau: Or l'anneau comme nous l'avons vu au chapitre CYTOGENETIQUE, peut perdre une quantité de matériel génétique variable d'un cas à l'autre lors de sa formation. D'autre part, l'étude des mécanismes de variation somatique des anneaux, au cours de la mitose, admet la possibilité de changements quantitatifs de matériel génique.
En conséquence, l'expression phénotypique d'un chromosome en anneau quel qu'il soit, ne peut être un syndrôme clinique univoque. Ceci a déjà été observé par les auteurs, notamment à propos des anneaux 18,13, et 9. Nous venons de le constater également avec l'étude des observations de chromosome 22 en anneau, dont notre cas personnel illustre parfaitement cette variabilité des malformations selon les sujets.

C'est précisément grâce à l'étude réitérée du caryotype par les bandes R,G et C, dans notre observation, qu'un polymorphisme de l'anneau a pu être mis en évidence, permettant ainsi d'interpréter les discordances phénotypiques avec les autres cas de délétion 22.
En effet, un anneau de taille double, dicentrique, a été vu dans 6 cellules et une pulvérisation de l'anneau dicentrique a été observée 2 fois. Ceci implique, dans le premier cas, la possibilité de plusieurs gènes en double exemplaire, dans le deuxième cas, trois échanges ou plus de chromatides de même pas, au niveau de l'anneau.
Ces remaniements déterminent, en fin de compte une mosaique complexe de monosomies/ polysomies pour le contenu génique de l'anneau, soit la combinaison chez notre sujet de signes de trisomie et monosomie 22 partielles.
L'étude de la trisomie 22 partielle n'a pas fourni d'informations suffisantes pour l'analyse des caractères de type (monosomie 22 partielle) et contretype (trisomie 22 partielle).

Le morphotype décrit dans notre observation, enrichit donc le syndrôme II de délétion G, sans toutefois faire la part de ce qui revient exactement à la délétion et à la trisomie.

Pour ces raisons, à savoir, l'instabilité de l'anneau, l'absence de définition du contretype, auxquelles s'ajoutent la non spécificité des signes cliniques en général, il est difficile de brosser un tableau univoque du syndrôme du 22 en anneau, qui d'ailleurs ne peut être une entité génétique du fait des variations de l'anneau.

Le Président de la Thèse
Professeur M. ALISON

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 8 Décembre 1975
Le Doyen, Pr. Ag. J.B. BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABBOT C.R.
The Christchurch chromosome
Lancet 1966, 1, 115-1156

2 - ADAMS M S.
Palm prints and a ring D chromosome
Lancet 1965, 3, 494-495

3 AL-AISH M S., DE LA CRUZ F., GOLDSMITH L.A., VOLPE J., MELLA G., ROGINSON J.C.
Autosomal monosomy in man. Complete monosomy G (21-22) in a four and one-half-year ofd, mentally retarded giri.
New England J. Med. 1967, 277, 777;784

4 - ALMEIDA, J.C. DE et coll.
45,X 46,Xr (y) in a case of asymetrical testicular differentiation
Ann. Genet. (Paris) 1974, 17, 37-40

5 - ARMANDARES S., BUENTELLO L., CANTU-GARZA J M.
Partial monosomy of a G group chromosome (45, XY,G– / 46,XY,Gr) : report of a new case
Ann. Genet. 1971, 14,7-12

6 - ARRIGHI F.E., HSU T.C.
Localization of heterochromatin in human chromosomes
Cytogenetics 1971 10, 81-86

7 ATKINS L. et coll.
Two cases with a C group ring chromosome
Ann. Hum Genet. 1966, 30, 1-5

8 - ATKINS L. et coll
An unstable ring chromosome in a female infant with hypotonia, seizures and retarded development.
J. of Med. Genetics 1966, 3, 2, 134

9 - ATKINS L. et coll.
A ring 20 chromosome
J. Med. Genet. 1972 (Sept.) 9, 377-380

10 - AULA P.
Two cases with a ring chromosome in group E
Acta Neurol. Scand. 1967, 43, Suppl. 31, 51-52

11 AURIAS A., TURC C., MICHIELS Y., SINET P.M , GRAVELEAU D., LEJEUNE J.
Two cases of trisomy 11 q (q231 q ter) due to translocation t (11 ; 22) (q231 ; q 111) in two different families
Annales Génétique, 1975, vol. 18, nº 3, 185 - 188

12 - AYRAUD N. et coll
A case of D ring chromosome
Ann. Genet. (Paris) 1969, 12, 259-261

13 - AYRAUD N et coll.
Ring shape D chromosome in a case of embryonal sarcoma
Arch. Anat. Pathol. (Paris) 1971, 19, 91-93

14 - BAIKIE A. G. et coll
Chromosome studies in human leukaemia
Lancet 1959, 2, 425

15 - BAIN A.D., GAULD I. K.
Multiples anomalies congénitales associées à un chromosome en anneau
Lancet 1963, 2, 304-305

16 - BAIN A. D. et coll.
A ring chromosome in dwarfism
Lancet 1965, 1, 820

17 BALCI S. et coll.
Case report. The cat-eye syndrôme with unsual skeletal malformations
Acta Paediat Scand. 1974, 63, 623-626

18 - BANIOWSKI A. et coll.
Serum immunoglobulins in ring deletion syndrôme of group E chromosome
Pediatr. Pol. 1972, 47, 87-90

19 - BANIOWSKI A et coll.
Syndrôme of ring deletion of group E in a female infant
Pediatr. Pol. 1971, 46, 1167-1170

20 BASS H. N., CRANDALL Barbara F., SPARKES R.S.
Probable trisimy 22 identified by fluorescent and trypsin-Giemsa banding
Ann. Genet. (Paris) 1973, 16, 189-192

21 - BAUCHINGER M., SCHMID E., ROTTINGER E.
A case with mosaicism of partial monosomy G / monosomy G in peripheral blood lymphocytes
Humangenetik 1968, 6, 303-310

22 - BAUE G.
Turner s syndrôme with ring chromosome and daltonism : origin of atypic chromosome
Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franç. 1967, 19, 343-350

23 - BENSON F.P. et coll.
Chromosome anomalies in primary lymphoedema
Lancet 1967 4 mars, 461-462

24 - BERGER
Monosomies G
Nouv. presse médicale 1972, 1, 1033-1034

25 - BERNARD D. et coll
Encéphalopathie avec dysmorphie complexe et chromosome 17-18 en anneau
Annales de Pédiatrie 1966, 36, 8

26 BEYER R. et coll.
Observation d'un enfant débile mentale et polymalformé dont le caryotype montre la présence d'un petit extra-chromosome médiocentrique
Pediatrie 1968, 23, 439-442

27 - BIESELE J. J., SCHMID W., LAWLIS M.G.
Mentally retarded schizoid twin girls with 47 chromosomes
Lancet 1962 1, 403

28 BILCHIK R.C. et coll.
Anomalies with D ring chromosome
Am J. Ophtalmol. 1972, 73, 83-89

29 - BILES A R. et coll.
Multiple abnormalities in a newborn infant with a D1 ring chromosome
Med. Welt. 1969, 33, 1771-5

30 - BILES A. R. et coll.
D1 ring chromosome in newborn with peculiar face, polydactyly, imperforate anus, arrhinencephaly and other malformations J. Med. Gent. 1970, 7, 399-401

31 BISHOP A.M. et coll.
An XO/Xring chromosome mosaicism in an individual with normal secondary sexual development
Journal of Med. Genet. 1966, 3, 129

32 BLANK C. E., LORBER J.
A patient with 45,XX,G—/ 56,XX,Gr mosaicism
J. Med. Genet. 1969, 6, 220

33 - BLOMM G.E. et coll.
Ring D chromosome a second case associated with anomalous haptoglobin inheritance
Science 1967, 156, 1746-8

34 BOBROW M et coll
Ring 1 chromosome, microcéphalic dwarfism and acute myeloid leukemia
Am J. Dis. Child. 1973, 126, 257-260

35 - BORBROW M et coll.
A complexe chromosomal rearrangement with formation with formation of a ring 4 J. Med. Genet. 1971 8, 235-239

36 - BODENSTEINER J. B. et coll.
Trisomy E/ trisomy G mosaicism A report of two cases
Helv. Paediatr. Acta 1971, 26, 63-70

37 - BOHM R. et coll
Viabilité in monosomy G
MSCHR KINDERHEILK 1969, 117, 184-187

38 BORGAONKAR D.S. et coll.
An inherited small extra chromosome : a mother with 46,XX,t(17p ; 22q) and a son with 47,XY, der (22) mat
J. Med. Genet. 1973, 10, 379-384

39 BRASFIELD D.
The ring 18 syndrôme - a rare autosomal aberration
Ala J. Med. Sci. 1971, 8, 265-6

40 - BRASFIELD D. M. et coll.
Clinical features associated with the chromosomal deletion syndrome manifested by an 18 ring (46,18r)
South Med. J. 1973, 66, 658-60

41 - BRILAYE M. et coll.
Bilateral irido chorio-retinal coloboma in a case of ringed chr. 18
Bull. Soc. Belge ophtalmol. 1969, 153, 896-701

42 BROYER J.J. CHEVRIE J., AICARDI J., LE TANVINH, THIERRY S.
Malformations multiples chez un enfant porteur d'une monosomie partielle pour un chromosome 21-22
Presse Méd. 1966, 74, 791-796

43 - BUCKTON K.E et coll
A study of the chromosome damage persisting after X ray therapy for ankylosing spondylitis
Lancet 1962, 2, 676

44 - BUHLER E. et coll.
Cat-eye syndrome, a partial trisomy 22
Humangenetik 1972, 15, 150

45 - BURDEN M. et coll.
A familial case of 17 r ring-shaped chromosome of group E with transmission from father to son
Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi 1973, 77, 353-7

46 - BUTLER L.J.
An infant with multiple congenital anomalies and a ring chromosome in group C (X-6-12)
J. Med. Genet. 1967, 4, 295-298

47 - CARTER R. et coll.
Congenital malformations associated with a ring 4 chromosome
J. Med. Genet. 1969, 6, 224-7

48 - CASPERSSON T., ZECHL., JOHANSSON C. MODEST E.J.
Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents
Chromosoma 1970 (a) 30, 215-227

49 CENANI A et coll
Ring chromosome 18 (46,XX,18r)
Humangenetik 1969, 7, 351-2

50 CHALLACOMBE D.N , TAYLOR R.A.
Monosomy for a G autosome
Argh. Dis. Child. 1969, 44, 113-118

51 CHANDLEY A.C. et coll.
Meiotic studies on a subfertile patient with a ring Y chromosome
Cytogenetics 1971, 10, 295-304

52 CHANDLEY A., FLETCHER J.M.
Centromere staining at meiosis in man
Humangenetik 1973, 18, 247-252

53 - CHAUDHURI A., CHANDRA R.K., KAUL K.K., DABKE A.T., CHAUDHURI K.C.
A possible case of trisomy 22
J. Ment. Def. Res. 1967-1968, II/12 . 177

54 CHAUVEL P.J SCHINDELER J.D. WARDEN R.J.
G-- deletion Syndrôme II
Humangenetik 1972, 14, 164-166

55 - CHRISTENSEN K.R. et coll.
Ring chromosome 18 in mother and daughter
J. Ment. Def. Res. 1970, 14, 49-67

56 COHEN M.M
Chromosome mosaicism associated with a case of cyclopia J. Pediat. 1966, 69, 793-798

57 - COHEN M M et coll.
A ring chromosome (nº 18) in a cyclops
Clin. Genet 1972, 3, 249-252

58 COOKSLEY W G. et coll.
Monosomy of a 'G" autosome in a 22-year-old female
Med. J Aust. 1973, 2, 178-180

59 CORTESI M et coll.
Ring formation of chr. 18. Case report and review of the literature
Minerva Pediatr. 1971, 23, 902-8

60 CORY C.E. coll.
The cat eye syndrome
Arch. Ophtalmol 1974 (Sept.) vol. 92

61 - COURT-BROWN W.M.
Chromosomal abnormality and chronic lymphatic leukaemia
Lancet 1964, 1, 986

62 COURT-BROWN W.M. et coll.
Chromosome studies on adults
Eugenics. Lab. Memoirs 1966, 42, 14

63 COURT-BROWN W M.
Males with an XYY sex chromosome complement
J. Med Genet. 1968, 5, 341

64 - COUSIN J.
Crying cat syndrome with ring shaped chromosome 5
Arch. Fr Pediat. 1972, 29, 896-897

65 - CRANDALL B.F., WEBER F., MULLER H. M., BURWELL J.K.
Identification of 21r and 22r chromosomes by quinacrine fluoresence
Clinical Genetics 1972, 3, 264-270

66 - CRAWFURD M. d'A
Multiple congenital anomaly associated with an extra autosome
Lancet 1961, 2, 22

67 - CRAWFURD M d'A
A child with an extra small metacentric chromosome
Ann Hum. Genet. 1965, 29, 199

68 - CURCIO S.
Malformazione del petto e della vagina associata ad anomalie cromosomica (47,XX,? G)
Arch. Ostet. Ginec. 1967, 72, 533

69 - CWAJGENBAUM-WEILL M.
Les trisomies G, à propos de 5 cas :
étude clinique et bibliographique
Thèse médecine, Strasbourg 1968 (nº 92)

70 - DAHL G , ANDERSEN H.
Chromosome studies in 30 children with Turner's syndrome
Acta Paediat. Scand 1973, 61, 17

71 - DANIEL W.L.
Aberrant serum protein inheritance in a patient with a ring D chromosome
Pediatrics 1970, 46, 120-3

72 - DARBY C.N
Dermatoglyphics and chromosomes in cat-eye syndrome
Brit. Med. J. 1971, 47

73 - DE CHIERI P.R. et coll.
A human ring C chromosome associated with multiple congenital abnormalities
J. Med. Genet. 1972, 9, 239-242

74 - DE CHIERI P.R.
Cat-eye syndrome : Evaluation of the extra chromosome with banding techniques. Case report
J. Genet Hum 1974, vol. 22, nº 2, 101-107

75 - DE CICCO F., M D., MARK W. STEELE, M D., SYLVIA PAN, M.D., SANG C. PARK, M.D.
La monosomie 22 : rapport d'un cas
J Pediat. 1973, 83, 5, 836-8

76 - DEMINATTI M. et coll.
A new observation of a ring chromosome 18
Ann. Genet. (Paris) 1969, 12, 126-9

77 - DEMINATTI M. et coll.
A propos d'un cas de chromosome X en anneau
Ann. Genet. 1968, 11, nº 1, 56-58

78 - DEMINATTI M. et coll
2 cases of ring 18 chromosome
Ann. Genet. (Paris) 1970, 13, 149-155

79 DENT T. et coll.
A partial mongol
Lancet 1963, 2, 484

80 - DIGRADO F. et coll.
Ring chromosome in a dase of DI Guglielmo syndrome
Lancet 1964, 2, 1343

81 - DRETS M SHAW M
Specific banding patterns of human chromosomes
Proc ; Nat. Acad. Sci. USA 1971, 68, 2073-77

82 DUBININ N.P. et co''.
Dependence of the frequency of vested ring chromosomes on the radiation dose
Sov. Genet. 1971, 7, 699-703

83 - DUBOWITZ V , COOKE P., COLVER D., HARRIS F.
Mental retardation, unusual facies, and abnormal nails associated with a group G ring chromosome
J. Med. Genet. 1971, 8, 195

84 - DUMARS K.W. et coll.
Median facial cleft associated with ring E chromosome
J. Med. Genet. 1970, 7, 86-90

85 - DUNN H.G., FORD D.K., AUERSPERG N., MILLER J.R.
Benign cong. hypotonia with chromosomal anomaly
Pediatrics 1961, 28, 578

86 - DUTRILLAUX B., LEJEUNE J.
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain
C.R. Acad. Sci. (Paris) 1971, 272, 2638

87 - DUTRILLAUX B. DE GROUCHY J. et coll.
Mise en évidence de la structure fine des chromosomes humains par digestion enzymatique (pronase en particulier)
C.R. Acad. Sci. Paris, 1971, série D, 587-588

88 - DUTRILLAUX B. et coll.
An unbalanced 4q/21q translocation identified by the R but not G and Q chromosome banding techniques
Ann. Genet. 1973, no 1, 16, 11-16

89 ELLIS J.R. et coll.
An aberrant small acrocentric chromosome
Ann. Hum. Genet. 1962, 26, 77

90 - ELLIS J.R. et coll.
Octocentric human ring chromosome (Xr) : proposed mechanisme of formation
Nature (Lond) 1968, 219, 1071-72

91 - ELMORE M.S. et coll.
Pycnodysostosis with a familial chromosome anomaly
Amer. J. Medicine 1966, 40, 273-282

92 EMBERGER J. M. et coll.
Monosomy 21 with mosaicism : 45,XX,—21/ 46,XX,21pi
Arch. Fr. Pediat 1970, 27, 1069-79

93 - EMBERGER J.M. et coll.
Observation of the 13-15 chromosome group in a ring (46,XY,15r)
Humangenetik 1971, 11, 295-99

94 - EMERIT I.
Etude au toradiographique d'un chromosome D en anneau
Ann. Genet. (Paris) 1970, 13, 123-124

95 - ENDO A., YAMAMOTON M., WATANABE G.I., SUSUKI Y., SAKAI K.
Antimongolism syndrome
Brit. Med. J. 1969, 4, 148-9

96 - ENGEL E. et coll.
Apparent-cri-du chat and "antimongolism" in one patient
Lancet 1966, 1, 1130

97 - ERDTMANN B. et coll.
Klinefelter's syndrome and G trisomy
J. Med. Genet. 1971, 8, 264-8

98 - FAED M.
Ring F chromosome mosaicism (46,XY,20r/ 46,XY) in an epileptic child without apparent haematological disease.
J. Med. Genet. 1972, 9, 470-3

99 - FERGUSON J., PITT D.
Another child with 47 chromosomes
Med. J. Aust. 1963, 1, 546

100 - FERGUSON - SMITH M. A.
Phenotypic aspects of sex chromosome aberrations
Bioth. defects : original article series, 1969, V, no 5

101 FERRIER S.
Ring chromosomes in mosaicism : 46,XY,Cr/ 46,XY
Arch. Genet. 1973, 46,1-14

102 - FINLEY S.C.
IgA absence associated with a ring chromosome
Lancet 1968 (1), 7551, 1095-6

103 - FINLEY W. H. et coll.
Case report : an extra small metacentric chromosome in association with multiple congenital abnormalities
J Med. Genet, 1971, 8, 381-3

104 FISHER G.W.
Ring chromosome mosaicism in a severely subnormal child with multiple congenital malformations
J. Ment. Def. 1965, 7, 39-50

105 - FITZGERALD P H.
A possible supernumeray chromosome associated with dystrophia myotonica
Lancet 1962, 2, 456

106 FITZGERALD P.H. et coll.
Chromosome studies in familial leukaemia
J. Med. Genet. 1966, 3, 96-100

107 - FITZGERALD P.H.
Ring chromosome 13 and haptoglobin heterozygosity
Clin. Genet. 1973, 4, 25-7

108 - FORABOSCO A. et coll.
Ring 15 chromosome : r (15). Identification by controlled denaturation
Ann. Genet. (Paris) 1972, 15, 267-70

109 - FRACCARO M. et coll.
Additional G-like chromosome in a malformated boy
J. Med. Genet. 1971, 8 244-9

110 - FRAISSE J. et coll.
A propos d'un cas de chromosome 9 en anneau. Identification par dénaturation ménagée
Ann. Genet 1974, Vol. 17, no 3, 175-180

111 - FRANCOIS J. et coll.
Les aberrations chromosomiques en ophtalmologie
Masson éd. Paris 1972, 1 vol., 594

112 - FRANKLIN R.C. et coll.
The cat-eye syndrome ; review and two further cases occuring in female siblings with normal chromosomes
Acta Paediat. Scand. 1972, 61, 581

113 - FRIED K. et coll.
Familial translocation 15/22. A possible cause for abortions in female carriers
J. Med. Genet. 1974, vol. 11, nº 3, 280-2

114 - FRIEDRICH U., NIELSEN J et coll.
A family with 15/22 translocation
Hereditas, Genetiskt Arkiv. 1972, 72 172-4

115 - FUJITA H. et coll.
A mentally retarded boy with a ring E 18 chromosome
Jap. J. Hum. Genet. 1968, 13, 104-111

116 - FUJITA H. et coll.
G1 ring chromosome in a girl with red hair, harelip and cleft palate
Jap. J. Hum. Genet. 1970, 15, 124-132

117 - FRYNS J.P. et coll.
A newborn with the cat-eye syndrome
Humangenetik 1972, 15, 242-8

118 - FRYNS J.P., CASSIMAN J.J., VAN DEN BERGHE H.
Tertiary Partial 14 trisomy 47,XX, 14q.
Humangenetik, 1974, 24, 71-77

119 - GACS G. et coll.
Familial occurence of congenital malformations and ring chromosome (46,XX,Cr)
J. Med. Genet. 1970, 7, 177-9

120 - GENEST P. et coll.
Ring chromosome and partial translocation in the same cell
Lancet 1963, 1, 1426

121 - GERALD P. S. et coll.
Un chromosome D en anneau et hérédité anormale d'un type d'haptoglobine
J. of Ped. 1967, 70, nº 2, 172-9

122 - GERALD P.S. DAVIS C., SAY B.M., WILKINS M.L.
A novel chromosomal basis for imperforate anus. (The 'cat's eye syndrome)
Pediat. Res. 1968, 2, 297

123 GERALD P.S. et coll.
Syndromal associations of imperforate anus
The cat eye syndrome
GI Tract Birth Defects 1972, 8, 79-84

124 - GERMAIN D. et coll.
Trisomie pour les bras courts du chromosome 9 (syndrôme 9p) par translocation maternelle 9-22
Lyon médical 1975 nº 3, tome 233, 227

125 - GERMAN J.L., BEARN A.G.
Personal communication : rapportée par PENROSE L.S. and SMITH G.F. in Down's anomaly London J. and A. Dhurchill Ltd 1966

126 - GERMAN J.L. et coll.
Abnormalities of human sex chromosomes . A ring Y without mosaicism
Ann. Genet. (Paris) 1973, 16, 225-31

127 - GILGENKRANTZ S. et coll.
The Dr syndrome. Study of a further case (46,XX,14r)
Ann. Genet. (Paris) 1971, 14, 23-31

128 - GINSBERG J. et coll.
Ocular abnormality associated with extra small autosome
Amer. J. Ophtal. 1968, 65, 740-746

129 - GINSBERG J.
Ocular findings associated with ring B chromosome
Am. J. Ophtal. 1974, 78, (4) 624-9

130 - GIORGI P. L. et coll.
An extra chromosome in a case of Tay-Sachs disease with additional abnormalities
Helv. Paediat. Acta 1967, 22, 28

131 - GIOVANNUCCI UZIELLI M.L. et coll.
Ring chromosome 18. Clinical study and caryologic considerations
Minerva Pediat. 1972, 24, 1707-14

132 - GIRAUD F. et coll.
Syndrôme de Turner avec chromosome X en anneau
Rev. Pediat. 1975, T. XI, nº 2

133 - GIRAUD F. et coll.
Petit chromosome submétacentrique surnuméraire et syndrôme des yeux de chat
Ann. Pediat. 1975, 22, nº 5, 449-52

134 - GOH K.
Smaller G(Gp—) and t(Gp— ; Dp) chromosomes : a familial study with one member having acute leukemia
Amer. J. Dis. Child. 1968, 115, 732-8

135 - GOODMAN R.M., SPERO M., SKAKI R., PADELI B., SADAN N.
The question of trisomy 22 syndrome
J. Pediat. 1971, 79, 174-5

136 - GORDON R.R., COOKE P.
Ring 1 chromosome and microcephalic dwarfism
Lancet 1964, 11, 1212

*135 - GREENWOOD R.D., SOMMER A.M.
Monosomy g : case report and review of the literature
J. Med. Genet. 1971, 8, 496-500

*136 - GRIPENBERG U.
A 45,XX,21— child : attempt at a cytological and clinical interpretation of the caryotype
J. Med. Genet. 1972, 9, 110-5

137 - GROPP A. et coll.
Multiple congenital anomalies associated with a partially ring-shaped chromosome probably derived from chromosome Nº 18 in man
Nature 1964, 202, 829-830

138 - GROSSE K.P. BOWING B:, HOPPENGARTNER F., REINHARD G., SITZMANN G.F.
Ring G chromosome. Report of two cases and review of literature
Humangenetik 1971, 12, 142-155

139 - GROSSE K.P. et coll.
18 ring chromosome : case report and review
Klin. Paediat. 1972, 184, 495-500

140 - GROUCHY J. (de) et coll.
Syndrôme de Turner et caryotype à 47 chromosomes
Ann. Genet. 1963, 6, 25

141 - GROUCHY J (de) et coll.
Chromosome 17-18 en anneau et malformations congénitales chez une fille
Ann. de Genet. 1964, 7, 18

142 - GROUCHY J (de) et coll.
Une observation de chromosome 18 en anneau (18r)
Ann. Genet. 1968, 11, nº 1, 33-38

143 - GUNZ F. W. et coll.
An abnormal chromosome in chronic lymphocytic leukaemia
Brit. Med. J. 1962, 2, 1097-9

144 - GUSTAVSSON K. H., HOOK O.
The chromosomal constitution of the Sturge-Weber syndrome
Lancet, 1961, 1 559

145 - GUSTAVSSON K.H., HAGBERG B., FINLEY S.C., FINLEY W.H.
An apparently identical extra chromosome in two severely retarded sisters with multiple malformations
Cytogenetics 1962, 1, 32-41

146 - GUSTAVSSON K. H. et coll.
Three non-mongoloid patients of similar phenotype with an extra G-like chromosome
Clin. Genet. 1972, 3, 135-146

147 - HAETHENS P.
Chromosome 18 en anneau
Archives franç. de Pediat. 1967, 8, 964

148 - Hall B.
Mongolism and other abnormalities in a family with 21-22 tendency
Acta Paediat. suppl. 1963, 146-177

149 - HALL B., FREDGA K., SVENNINGSEN N.
A case of monosomy G
Hereditas 1967, 57, 356-364

150 - HAUSTECK E. et coll.
Siblings with different types of chromosomal aberrations due to D/E translocation of the mother
Cytogenetics 1966, 5, 281-294

151 - HAYWARD M. D., BOWER B.D.
Chromosomal trisomy associated with the Sturge-Weber syndrome
Lancet 1960, 2, 844

152 - HECHT F.
Ring 4 chromosome : ring autosomes Loreleiof clinical Karyotype correlation and deletion mapping
Birth Defects : original Article Series 1969, V, 106-113

153 - HECHT F. et coll.
Autosomal rings and variable phenotypes
Humangenetik 1973, 18, 99-100

154 - HINDLE R.C. 1967, quoted by Challacombe and Taylor (1969)

155 - HOEFNAGEL D. et coll.
unusual dermatoglyphic patterns associated with chromosomal abnormalities
J. Ment. Def. Res. 1963, 7, 90

156 - HOEFNAGEL D., SCHROEDER T.M., BERNIRSCHKE K., ALLEN F.H.
A child with a group G ring chromosome
Humangenetik 1967, 4, 52-8

157 - HOLLOWELL J.G. et coll.
Ring 13 chromosome with normal haptoglobin inheritance
J. Med. Genet. 1971, 8, 222-6

158 - HOOFT C. et coll.
Ring chromosome 18
Acta Paediat. Belg. 1968, 22, 69-88

159 - HSU L. Y. F. et coll.
Trisomy 22 : a clinical entity
Pediatrics 1971, 12

160 - HSU L.Y.F.
Unusual Turner mosaicism
(45,X/47,XXX ; 45,X/46,XXqi ; 45,X/46,XXr)
J. Pediat. 1971, 79, 276

161 - HUSTINX T.W.J., STOELINGA G.B.A.
A ring X chromosome in part of the somatic cells of a patient with some characteristics of the Turner syndrôme
Genetika 1964, 35, 1-14

162 - ISHMAEL J., LAURENCE K.M.
A probable case of incomplete trisomy of the 13-15 group
J. Med. Genet. 1965, 29, 391

163 - JACOBS P.A. et coll.
An analysis of the break points of structural rearrangements in man
J. Med. Genet. 1974, 11, 50-64

164 - JACOBSEN P.
A ring chromosome in the 13-15 group associated with microcéphalic, dwarfism, mental retardation and emitional immaturity
Hereditas-Suède 1966, 55, 23, 188

165 - JACOBSEN P. et coll.
Familial transmission of a translocation between two non homologous large acrocentric chromosomes. Clinical, cytogenetic and autoradiographic studies
Ann. Hum. Genet. 1966, 29, 391

166 - JACOBSEN P. et coll.
A ring chromosome, diagnosed by quinacrine fluorescence as no 9 in a mentally retarded girl
Clin. Genet. 1973, 4, 434-441

167 - JAGIELLO G.M. et coll.
Primary amenorrphea : a cytogenetic and endocrinologic study of 18 cases
J. Amer. Med. Ass. 1966, 198, 30

168 - JENSEN K. et coll.
Ring chromosome 18 and gamma-M-globulin abnormality
Lancet 1969, 2, 497-8

169 - JUBERG R.C. et coll.
Multiple congenital anomalies associated with a ring D chromosome
J. Med. Genet. 1969, 6, 314-321

170 - JUBERG R.C. et coll.
The christchurch chromosome (Gp—).
Mongolism, erythroleukemia and an inherited Gp— chromosome
New. Eng. J. Med. 1970, 282, 292-7

171 - KATAYAMA K. P.
Ring chromosomes in a breast cancer
Acta Cytol. (Balt) 1968, 12, 159-161

172 - KATO H., MORIWAKI K.
Factors involved in the production of banding structures in mammalian chromosomes
Chromosoma (Berl.) 1972, 38, 105

173 - KELCH R.P., FRANKLIN M.; SCHMICKEL R.D.
Group G deletion syndromes
J. Med. Genet. 1971, 8, 341-4

174 - KOUKISHER L. PERIER J.
A propos d'un cas de trisomi 22
Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 1962, 2, 329

175 - KOULISHER L. et coll.
Trisomie 22 possible chez un enfant poymalformé
Arch. franç. Pediat. 1966 no 7

176 - KRUGER E. et coll.
Partielle trisomy D1 : eine seltene chromosomeanomalie
Humangenetik 1968, 6, 181

177 - KUCEROVA M., POLIVKOVA
A case of a girl with a 21 ring chromosome
Humangenetik 1974, 24, 100

178 - KUNZE J. et coll.
Ring chromosome 18. 18p—/ 18q— deletion syndrome
Humangenetik 1972, 15, 289-318

179 - KUNZE J. et coll.
Cat-eye syndrom - Klinische und cytogenetische differentialdiagnose
Humangenetik 1975, 26, 271-289

180 - LARGET-PIET L., ROUCHY R., BERTHELOT J., LARGET-PIET A., COLLIN G.
Chromosome 22 en anneau (22r)
Rev. Franç. Gynec. 1974, 69, 195-9

181 - LEE C.S. et coll.
Formation of rings from Drosophila DNA fragments
J. Mol. Biol. 1973, 77, 25-55

182 - LEHMANN O., FORSSMAN H.
Chromosomes in the Sturge-Weber syndrome
Lancet 1960, 2, 1450

183 - LEISTI J. et coll.
Two patients with a 46,XX,Er chromosome constitution
Acta Paediat. Scand. 1968, 57, 441-7

184 - LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O., ARCHAMBAULT., JEROME H., THIEFFRY S., AICARDI J., BROYER M., LAFOURCADE J., CRUVEILLER J., TURPIN R.
Monosomie partielle pour un petit acrocentrique
C.R. Acad. Sci. (Paris) 1964, 259, 4187

185 - LEJEUNE J. et coll.
Sur un cas de chromosome 18 en anneau
Annales de Génétique 1966, 9, 4, 173

186 - LEJEUNE J.
De la duplication de structures circulaires
Ann. Genet. 1968, vol. 11, no 2

187 - LEJEUNE J. et coll.
The Dr phenotype : a study of three cases with a ring D chromosome
Ann. Genet. (Paris) 1968, 11, 79-87

188 - LEJEUNE J. et coll.
Translocation 8-22 with no length change and partial trisomy for 8q. Detection by heat denaturation
Exp. Cell. Res. 1972, 74, 293-5

189 - LEVAN A.
Self perpetuating ring chromosome in two human tumors
Hereditas, 1956, 42, 366

190 - LINDENBAUM RH ., BORROW M., BARBER L.
Monozygotic twins with ring chromosome 22
J. Med. Genet. 1973, 10, 85-9

191 - LINDSTEN J. TILLINGER K.G.
Self perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal dysgenesis
Lancet 1962, 1, 593-4

192 - LORD P.M., CASEY M. D.
Mosaicism for an extra chromosome in the 21-22 group
J. Ment. Def. Res. 1964, 168, 8

193 - LUCAS M. et coll
A small autosomal ring chromosome in a female infant with congenital malformation
Annals of human genetics 1963, 27, 189

194 - LUCIANI J. M. et coll.
Syndrôme de Turner avec chromosome X en anneau
Sem. Hop. Paris 1971, 47, 2977

195 - LUERS T. et coll.
Self perpetuating ring chromosome in gonadal dysgenesis
Lancet, 1963, 2, 887

196 - Mc. Clintock B.
The production of homozygous deficient tissus with mutant characteristics by means of the aberrant mitotic behaviour of ring shaped chromosome
Genetics 1938, 23, 315-376

197 - Mc. ILREE E., MAUREEN et coll.
Studies on human meiotic chromosomes from testicular tissue
Lancet 1966, 679-682

198 - MAc INTYRE M.M. et coll.
Partial D1 trisomy in a child whose mother and maternal grand-mother demonstrate a D/F translocation, abstracted
Amer. Soc. Hum. Genet. 1964, 21

199 - MAC INTYRE M.N. et coll.
Tertiary trisomy in a human kindred containing an E/G translocation
Am. J. Hum. Genet. 1971, 23, 431-41

200 - MAGENIS R.E., ARMANDARES S., HECHT F., WELEBER R.G., OVERTON R.
Identification par la fluorescence de deux chromosomes G en anneau syndrôme I de délétion G (46,XY,21r) et syndrôme II (46,XX,22r)
Ann. Genet. 1972, vol. 15, 265-6

201 - MALPUECH G. et coll.
Trisomie libre concernant un petit acrocentrique chez un sujet féminin non mongolien
Pédiatrie 1970, T. XXV, no 8 , 901-910

202 - MARK J.
Origin of the ring chromosome in a human recurrent meningioma studied with G-band technique
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1973, 81, 588-590

203 - MASTERSON J. G. et coll.
A malformation syndrome with ring D chromosome
J. Irish. Med. Ass. 1968, 61, 398-9

204 - MICHAELS D.L. et coll.
Intestinal nodular lymphoid hyperplasia hypogammaglobulinemia and hematologic abnormalities in a child with a ring 18 chromosome J. Pediatr. 1971, 79,80-8

205 - MIDENET M. et coll.
Etude cytogénétique de la population d'un établissement recevant des enfants arriérés profonds
Rev. Neuropsychiat. inf. 1970, 18, 249

206 - MIGEON B.R.
Familial variant autosomes : new human cytogenetic markers
Bull. Hopkins Hosp. 1965, 116, 396-402

207 - MIKELSAAR A.V.N., PODUGOLNIKOVA O.A.
Autoradiographic study (using H3 thymidine) of DNA syntheses in three cases of aberrant chromosomes in group G (46,XX,Gr ; 46, XY,Gr ; 46, XY,Gp—)
Genetika 1970, 6, 135

208 - MIKKELSEN M. et coll.
A ring chromosome (46,XY, 13r) occuring in a family with a D—D translocation 13-14—, t(13q 14q)
Ann. Genet. 1969, 12, 51-6

209 - MIKKELSEN M. et coll.
13r syndrome-Dr syndrome
UGESKR Laeger 1971, 133, 759

210 - MIKKELSEN M., VESTERMARK S.
Case report : karyotype 45,XX,—21/ 46,XX,21q— in an infant with symptoms of G—Deletion syndrome I
J. Med. Genet. 1974, 11, no 4, 389-93

211 - MIROUZE J. et coll.
Hypopubérisme simple et luxation bilatérale des coudes avec aberration chromosomique (présence d'un petit acrocentrique supplémentaire)
Sem. Hop. Paris 1966, 42, 753

212 - MOORE K.M., ENGEL E.
G chromosome trisomy
Southern med. J. 1968, 61, 146

213 - MOORE M.K., ENGEL E.
Clinical, cytogenetic and autoradiographic studies in 10 cases with rare disorders. IV. Cases 9 and 10
Ann. Genet. 1970, 13, 269-274

214 - MOORE K.M. et coll.
Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6
J. Oral. Surg. 1973, 10, 299-303

215 - MOORHEAD P.S. et coll.
Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood
Experimental Cell. Research. 1960, 20, 613-6

216 - MORGAN I.V.
A closed X chromosome in Drosophila melanogaster
Genetics 1933, 23,315

217 - MOURIQUAND C. et coll.
Chromosomes et radiations : étude de 12 sujets professionnellement exposés et porteurs de radiodermites
Bulletin d'information scientifique et technique du C.E.A. 1965, 94, 3

218 - MOURIQUAND C. et coll.
Chromosomes et radiations : études in vitro de l'action des rayons X sur les lymphocytes humains
Rapport C.E.A. R. 3007, 1966

219 - MUKERJEE D., BURDETTE W.J.
Multiple congenital anomalies associated with a ring 3 chromosome and translocated 3/X chromosome
Nature 1966, 212, 153

220 - MULDAL S., ENOCH B.A., AHMED A., HARRIS R.
Partial trisomy 14q— and pseudoxanthoma elasticum
Clin. Genet. 1973, 4, 480-9

221 - MURIE N. et coll.
Syndrôme de Turner mosaique avec chromosome X en anneau
Arch. Med. Ouest 1973, 5, 353

222 - MURKEN J.D. et coll.
Ring chromosome 18 and IgA deficiency in a 16 years old girl (46,XX,18r)
Kinderheikd 1970, 109, 1-10

223 - MUTTON D.E., GROSS N.
Chromosomes in dystrophia myotonica
Lancet 1965, 2, 289-290

224 - NAKAGOME Y. et coll
Points of exchange in a human nº 5 ring chromosome
Cytogenet. Cell. Genet 1973, 12, 35-9

225 - NANCE W E., ENGEL E.
Autosomal deletion mapping in man
Science 1967, 155, 692-4

226 NEIMAN N. et coll
Un cas de chromosome en anneau du groupe 13-15
Arch franç. Ped. 1967, 24, nº 5

227 - NELSON R.
Long arm deletion of chromosome 22 with protein-losing enteropathy
Proc. R Soc. Med. 1972, 65, 1081-3

228 NEU R L. et coll.
Short-arm deletions in G group chromosomes
Lancet 1966, 2, 390-1

229 - NEU R.L. et coll.
Cat-eye-syndrome with normal chromosome
Lancet 1970, 1, 949

230 NEU R.L. et coll.
A single nasal orifice and severe intrauterine growth retardation in a case of 46,XX,18r
Ann Genet. (Paris) 1971, 14, 139-142

231 - NEVIN N.C., MAC LAVERTY B., CAMPBELL W.A.B.
A child with a ring G chromosome
J. Med Genet. 1971, 8, 231-4

232 - NIEBUHR E.
Reexamination of a family with a t(13q 14q) and a ring D (13) child
Ann. Gent. (Paris) 1973, 16, 199-202

233 - NIELSEN J. et coll.
Additional small acrocentric chromosome : two cases
J. Ment. Def. Res. 1969, 13, 106 122

234 - NOEL B., QUACK B.
Petit métacentrique surnuméraire chez un polymalformé
J. Gent. Hum 1970, 18 45-56

235 NOEL B. et coll.
Identification of the small submétacentrique supernumerary chromosome in the cat's eye syndrome
J. Genet. Hum 1973, 21, 23-32

236 - NOEL B.
Cas rapporté par Lindenbaum (1973)

237 - OISHI H et coll
autosomal anomalies (46,XX,Bq— ; 46,XX,Dr) ascertained in early childhood
Jap. J Hum Genet. 1968, 13, 165

238 - OLAMBIWONNU N.O. et coll
Primary hypoparathyroidism associated with ring chromosome 18
J. Pediat 1972, 80, 833-5

239 - ORYE E., VAN NEVEL C.
Familial D/E translocation
Humangenetik 1968, 6, 191

240 PALMER C.G. et coll.
Ring chromosome 18 in a patient with multiple anomalies
J Med. Genet. 1967, 4, 117

241 - PAOLINI R. et coll.
Sur un cas de chromosome X en anneau
Ann. Genet. 1966, 9, 2, 78-80

242 - PARKER C.E., ALFI O.S
Partial trisomy of chromosome 15
Lancet 1972, 1, 1073

243 - PARKER C.E.
A child with a ring 4 chromosome (46,XX,/ 46,XX,r4)
Amer J. Dis. Child. 1974, 128 (3) 371-4

244 - PATAU J.
Somatic cell Genetics p. 18
Edited by Krooth Robert S. Ann Arbor, Mich, 1964, University of Michigan Press

245 - PATHAK S. et coll.
An alternative model for ring chromosome perpetuating in a human subject
Ann. Hum Genet. 1972, 35, 471-6

246 PATIL S.R. et coll.
Identification of each human chromosome with a modified Giemsa stain
Science 1971, 173, 821

247 - PENROSE L.S.
Antimongolism
Lancet 1966, 1, 497

248 - PERGAMENT E. et coll.
A ring chromosome nº 16 in an infant with primary hypoparathyroidism
J. Ped. 1970, 76, 745-751

249 - PETIT P.
Un nouveau cas de chromosome 18 en anneau
Ann. Genet. (Paris) 1967, 10, 134-7

250 - PETIT P. et coll.
Study of a 46,XX,17r mosaicism
Ann. Genet. (Paris) 1971, 14, 55-8

251 - PETIT P.
Identifying the extra chromosome in "cat eye syndrome" with Q, G and C technique
Symposium on ' karyotype-phenotype", Pavia, 10-11 sept. 1973 : In Bull. of the European Society of human Genetics 70-73, 1973

252 PFEIFFER R.A., BUCHNER T.
Absence of late replication of a human X ring chromosome
Nature 1964, 204, 804-5

253 - PFEIFFER R.A.
Chromosome in Albright's syndrome
Lancet 1966, 1, 771

254 PFEIFFER R.A. et coll.
Ring chromosome 8 (46,XY,8r) in a boy with debility
Klin. Paediat. 1973, 185, 187-191

255 - PICCIANO D.J., BERLIN C.M , DAVENPORT S.L.H., JACOBSON C.B.
Human ring chromosomes a report of five cases
Ann. Genet 1972, 15, 241-7

256 - PODUGOLNIKOVA O.A., BLUMINA M G.
The ring chromosome of G group of a child with congenital mental deficiency
Genetika 1970, 6, (nº 3) 156-161

257 - PRIEUR M. et coll.
Planches descriptives des chromosomes humains (analyse en bandes R et nomenclature selon la Conférence de Paris 1971)
Ann. Genet. 1973, 16, 39-46

258 Qutub H. Qazi et coll.
Chromosomal abnormality in Prune Belly Syndrome
Humangenetik 1973, 20, 265-7

259 - REISMAN L.E. et coll.
Abnormalities with ring chromosome
Lancet 1965, 3, 445

260 - REISMAN L.E., KASAHARA S., CHUNG C.Y., DARNELL A.
Antimongolisme : études chez un enfant avec monosomie partielle du chromosome 21
Lancet 1966, 1, 394-7

261 - REISMAN L.E., DARNELL A., MURPHY J.W., HALL B., KASAHARA S.
A child with partial deletion of a G— group autosome
Amer. J. Dis. Child. 1967, 114, 336-9

262 - RETHORE M.O. et coll.
Clinical diagnostic of the phenotype corresponding to a ring-shaped D chromosome
Presse Med. 1970, 78, 955-6

263 - RETHORE M O. et coll.
Monosomie pour les régions juxtacentromériques d'un chromosome 21
Exp. Cell. Res 1972, 70, 455-6

264 - RHODE R.A., TOMPKINS R.
Cri du chat due to a ring B chromosome
Lancet 1965, 1075

265 - RICCI N.
Anomalies of chromosomes 21-22 and 17-18
Minerva Pediat. 1967, 19, 2096-7

266 RICCI N. et coll.
Ring chromosome 18
Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma) 1970, 19, 439-47

267 - RICCI N., DALLAPICCOLA B., PRETO G.
Familial transmission of a Gq— (PH1-like) chromosome
Ann. Genet. 1970, 13, nº 4, 263-4

268 - RICHARDS B.W.
IgA and ring 18 chromosome
Lancet 1968 I, 1426-7

269 RICHARDS B.W et coll.
Ring ch. 18 in a mentally retarded boy
J. Ment. Def Res. 1970, 14, 174-186

270 - RICHARDS B.W., RUNDLE A.T., HATTON W.M., STEWART W.A.
G group ring chromosome in a mentally subnormal girl
J. Ment. Def. Res. 1971, 15, 61

271 - RICHMOND H.G., MAC ARTHUR P., HUNTER D.
A"G" deletion syndrome. Antimongolism
Acta Paediat. Scand. 1973, 62, 216-220

272 ROSENSZAJN AL. et coll
Blood cell culture and chromosomal findings in Chediak-Higashi syndrome
Israel J. Med. Sciences 1969, 5, 1087

273 - SALAMANCA F. et coll.
Ring D chromosome with remarkable morphological variation in a boy with mental retardation
Ann. Genet. (Paris) 1972, 15, 183-6

274 SALLE B.
Le cat eye syndrome
Med infant 1972, 79, 263

275 - SANDLER L. et coll.
An effect of centromere function on the behaviour of ring X chromosomes in Drosophila melanogaster
Genetics 1974, 77, 299-307

276 - Sands M.E.
A possible case of partial trisomy for chromosome 22
J. Ment. Def Res. 1973, 17, 107-115

277 - SARAUX H. et coll.
Ocular abnormalities of phenotype Dr (ring D chromosome)
Ann. Ocul. (Paris) 1970, 203, 737-748

278 - Say B. TUNCBILEK E., YAMAK B., BALCI S.
An unusual chromosomal aberration in a case of Chediak-Higashi syndrome
J. Med. Genet. 1970, 7, 417

279 - SAY B.
Cat eye syndrome with normal chromosomes
Lancet 1970, 1, 98

280 - schachenmann G et coll.
Chromosomes in coloboma and anal atresia
Lancet 1965, 2, 290

281 - SCHINDELER J.D. et coll.
Dermatoglyphics in the G deletion syndromes
J. Ment Def. Res. 1973, 17, 149-156

282 - SCHMID W. et coll.
Mentally retarded schizoid twin girls with 47 chromosomes
Lancet 1962, 2, 409

283 SCHMID W.
Pericentric inversions
J. Genet. Hum 1967, 16, 89-96

284 SCHNEDL W.
Banding pattern of human chromosomes
Nature 1971, 233, 93-4

285 SCHULTZ J., CATCHESIDE D. G.
The nature of closed X chromosomes in Drosophila melanogaster
J. Genet. 1937, 35, 315

286 - SCHULZ J.,KRMPOTIC E.
Monosomy G mosaicism in two unrelated children
J. Ment. Def. 1968, 12, 4, 255-268

287 - SCHWINGER E.
Letter Translocation 22-22 ?
Lancet 1973, 2, 854

288 - SEABRIGHT M.
Rapid banding technique for human chromosomes
Lancet 1971, 2, 971-2

289 - SHAW M W.
Familial mongolism
Cytogenetics (Basel) 1962, 1, 141-179

290 - SHIBATA K. et coll.
A child with a 21 ring chromosome. 45, XX,21—/ 46,XX,21r investigated with the banding technique
Humangenetik 1973, vol. 18, nº 4, 315

291 - SHIPMAN R T. et coll.
Homocystinuria, addisonian pernicious anemia and partial deletion of a G chromosome
Lancet 1969, 2,693-4

292 - SHORT E., SOLITARE G.B., BREG W.R.
A case of partial 14 trisomy 47,XY,(14½q—) and brother
J. Med. Genet. 1972, 9, 367-373

293 - SIEBNER H. et coll.
Ein extrachromosom bei der Pelger-Huet -schen kernanomalie
Med. Welt 1963, 16, 877

294 - SINGER H. et coll.
Simultaneous occurence of ring "G" chromosome and group"b" pericentric in the same individual : case report and review of the literature
Pediatrics 1970, 46, 74-83

295 - SINHA A K.
Human ring chromosome syndromes An "E" ring associated with an abnormal phenotype
Acta Genet. Med. (Roma) 1968, 17, 487-494

296 - SMITH-WHITE J., PEACOCK W.J.
A ring chromosome in man
Nature 1963, 197, 103

297 - SOKOLOWSKI J. et coll.
Developmental anomalies in children with a ring chromosome in group E
Pediat. Pol ; 1970, 45, 1341-50

298 - SPARKES R S. et coll.
Trisomy G without Down's syndrome
Lancet 1966, 1, 270

299 - SPARKES R.S., et coll.
Absence de pouces avec chromosome Dr en anneau : un nouveau syndrôme de délétion
Ann. J. Hum. Genet. 1967, 19, 644-59

300 - SPRIGGS A.I et coll.
Ring chromosomes in carcinoma in situ of the cervix as evidence of clonal growth
J Obstet Gyn. Br. Commonw. 1972, 79, 833-40

301 - STALDER G.R. et coll.
Nachkommen von balancierten fusions und translokations heterosygoten Menschen
Helv. Paediat. Acta 1965, 20, 169

302 STEELE M W. et coll.
A Bring chromosome with mosaicism in a newborn with cri du chat syndrome
Cytogenetics 1966, 5, 419

303 - STOLL C., ROHMER A., SAUVAGE P.
Chromosome 22 en anneau (22r) : identification par dénaturation thermique ménagée
Ann. Genet 1973, vol. 16, 193-8

304 - SUBRT I., BRYCHNAC V.
Chromosomes in Albright s syndrome
Lancet 1966, I, 549

305 - SUMNER A T. EVANS H.J., BUCKLAND R.A.
New technique for distinguishing between human chromosomes
Nature 1971, 232, 31-2

306 - SURANA R.B. et coll.
A ring 4 chromosome in a patient with normal intelligence and short stature
J Med. Genet. 1971, 8, 517-521

307 - SYLVESTER P.E. et coll
Pathological observations on a male patient with D ring chromosome
J. Ment. Def. Res. 1971, 15, 207-223

308 TAFT P. D et coll.
Mental retardation and multiple congenital anomalies
Amer J. Dis. Child. 1965, 109, 554-7

309 TALVIK T.A , MIKELSAAR A.V.N
A new case of ring chromosome of G 21-22
Genetika 1969, 5, 131

310 - TANGHERONI W. et coll.
Multiple anomalies associated with an extra small metacentric chromosome. Modified Giemsa stain results
Humangenetik 1973, 18, 291 5

311 - TAYLOR A.I
Dq--Dr and retinoblastoma
Humangenetik 1970, 10, 209-217

312 - TEPLITZ R.L. et coll.
Un chromosome D en anneau chez l'homme associé à des anomalies congénitales multiples
J. Ped. 1967, 70, no 6, 936-41

313 - THERKELSEN A.J. et coll.
A group C ring chromosome in a mentally deficient male
J. Med. Genet. 1971, 8, 227-30

314 - THOMAS C.et coll.
Un syndrome rare . atteinte colobomateuse du globe oculaire, atrésie anale, anomalies congénitales multiples et présence d'un chromosome surnuméraire
Ann. Oculist. (Paris) 1969, 202, 1021-31

315 - THORBURN M.J., JOHNSON B.E.
Apparent monosomy G autosome in Jamaican infant
J.M Genet. 1966, 3, 290-2

316 TJIO J.H , LEVAN A.
The chromosome number in man
Hereditas 1956, 42, I,

317 - TOLKSDORF M et coll
Symptomatology of the ring chromosome of the D group (2 new observations of type 13 r)
Arch Kinderheilkd 1970, 181, 282-95

318 - TOUGH J. et coll
X ray induced chromosome damage in man
Lancet 1960 2, 849

319 - TOWNES P.L., ZIEGLER N.A.
A possible G/G translocation trisomy
J. Ped. 1964 65, 400

320 TURNER B., JENNINGS A.N.
Trisomy for chromosome 22
Lancet 1961, 2, 49

321 - TURNER B. et coll.
Un chromosome annulaire se reproduisant
Med. J. Aust 1962, 49, no 2, 56-8

322 UCHIDA I A et coll.
Dermatoglyphics associated with the XXYY chromosome complement
Amer. J. Hum. Genet. 1964, 16, 284

323 - UCHIDA I A. et coll.
Familial occurence of trisomy 22
Amer. J. Hum Genet. 1968, 20, 107

324 - UCHIDA I. A. et coll
Ring formation of chromosomes no 19 and 20
Cytogenetics 1972, II, 208-15

325 - VAN DEN BERGHE H. et coll.
Ring chromosome 6 (46,XY (6) — 45,XY,—6)
Ann. Genet. (Paris) 1974, 17, 29-35

326 - VAN GELDEREN H.H.rt coll.
Trisomy G/normal mosaics in non-mongoloid mentally deficient children
Acta Paediat. Scand. 1967, 56, 517

327 - VARELA M.A. et coll.
Ring chromosomes in two infants with congenital malformations
J. Med Genet. 1969, 6, 334-341

328 VISLIE H et coll.
Chromosome abnormalities in a mother and two mentally retarded children
Lancet 1962, 2, 76

329 - WAJNTAL A. et coll.
A ring chromosome in association with Down's syndrome-like phenotype
Arq. Neuropsiquiatr. 1973, 31, 32—7

330 - WALBAUM R. et coll.
The problem of trisomy 22
pediatrie 1970, 25, 133 143

331 - WALD S. et coll.
E ring chromosome with persistent left superior vena cava and hypertrophic subaortic stenosis
J. Med. Genet. 1969, 6, 328-333

332 - WANG H. G et coll.
Ring chromosomes in human beings
Nature 1962, 195 733

333 - WARREN S., MEISNER L.
Chromosomal changes in leucocytes of patients receiving irradiation therapy
J A.M A. 1965 193, 5, 351

334 WARREN R J., RIMOIN D.L.
The G deletion syndromes
J. Ped. 1970, 77, 658, 663

335 - WARREN R.J., RIMOIN. D.L., SUMMITT R.L.
Identification by fluorescent microscopy of the abnormal chromosomes associated with the G—deletion syndromes
Amer J Hum Genet. 1973, 25, 77-81

336 - WEBER F.M et coll.
Double monosomy mosaicism (45,X / 45,XX,—21) in a retarded child with multiple congenital malformations
Cytogenetics 1971, 10, 404-412

337 - WEBER F.M. et coll.
Anal atresia, eye anomalies, and an additional small abnormal acrocentric chromosome (47,XX,mar) : report of a case
J Pediat 1970, 76, 594-7

338 - WELEBER R.G., HECHT F , GIBLETT E.R.
Ring G chromosome, a new G—deletion syndrome ?
Amer. J. Dis. Child. 1968, 115, 489-493

339 - WINTER J.S. et coll
Congenital hypothyroidism in association with a ring chromosome 18
J. Med. Genet. 1972, 9, 122-6

340 WOLF C.B. et coll.
Ring 1 chromosome and dwarfism, a possible syndrome
J Pediat. 1967, 71, 719-722

341 - wurster d et coll
Mental deficiency and malformations in a boy with group C ring chromosome
J. Ment. Def Res. 1969, 13, 184-190

342 - WYANDT M E. et coll.
Study of a patient with apparent monosomy 21 owing to translocation 45,XX,21—t (18q)
Cytogenetics 1971, 10, 413-426

343 - YUNIS et coll.
Desoxyribonucleic acid replication and mapping of the D1 chromosome
Amer. J., Dis. Child. 1966, 111, 03

344 - Zackai E. H.
Ring chromosome 7 with variable phenotypic expression
Cytogenet Cell. Genet. 1973, 12, 40-8

345 ZDANSKY R et coll.
Familiares mosaik mit G-ring
Humangenetik 1969, 7, 275-286

346 - ZDANSKY R. et coll.
Hereditary mosaicism normal — trisomy D', chromosome fragility and new type of mosaicism with D ring formation in descendants
Fortschr Med. 1972, 90, 748-52

347 - zdansky R. et coll.
Irregular Phenotypic Expression of ring chromosomes
Humangenetik 1975, 26, 193-8

348 ZELLWEGER H.K , MIKAMO K., ABBO G.
Two cases of non-mongoloid trisomy G
Ann Paediat. (Basel) 1962, 199 613

349 ZELLWEGER H. K. et coll.
Two cases of multiple malformations with an autosomal chromosomal aberration - partial trisomy D ?
Helv Paed. Acta 1962, 17, 290-300

350 - Zink U. et coll.
Ring chromosome D 13 case- history and survey
Klin Paediat. 1973 185, 192-7

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : CYTOGENETIQUE 5

CHAPITRE I : Techniques d'étude du caryotype 6
1° Préparation des chromosomes
2° Techniques d'identification
3° Nomenclature

CHAPITRE II : Aberrations chromosomiques 11
1° Les anomalies de nombre
2° Les anomalies de structure
3° Conséquences phénotypiques des aberrations chromosomiques - Relation caryotype-phénotype
– dans les surdosages chromosomiques
– dans les sousdosages chromosomiques
– cas particulier de l'anneau

DEUXIEME PARTIE : OBSERVATION PERSONNELLE 19
1° Le phénotype
2° L'anomalie chromosomique

TROISIEME PARTIE : LES DONNEES DE LA LITTERATURE 36

INTRODUCTION 37

CHAPITRE I : Le syndrôme I de délétion G ou syndrôme de délétion 21 39

CHAPITRE II : Le syndrôme II de délétion G ou syndrôme de délétion 22 43
1° Les observations
2° Description du syndrôme
3° Le problème de la trisomie 22

CHAPITRE III : Les autres observations de délétion G qui n'ont pu être classées dans l'un des deux syndrômes 56

CHAPITRE ANNEXE : Description des observations 59
– Monosomies 22
– Monosomies G non classées

CHAPITRE IV : Comparaison de notre observation personnelle avec les données cliniques du syndrôme II, du syndrôme I et les autres observations de délétion G 80

CONCLUSIONS 83

BIBLIOGRAPHIE 85

TABLE DES MATIERES 103